

**ZUR PHARMAKO-PHYSIOLOGIE
ISOLIRTER PYELOURETER-
PRÄPARATE VON MENSCH
UND MEERSCHWEINCHEN**

- Ein Beitrag zur experimentellen Urologie -

Eva Neu

Aus der Urologischen Klinik des Klinikums Großhadern
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. E. SCHMIEDT

Aus dem Institut für Biologie der Gesellschaft
für Strahlen- und Umweltforschung München-Neuherberg

Vorstand: Prof. Dr. H. MÜLLER-MOHNSEN

Aus der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums
Steglitz der Freien Universität Berlin

Leiter: Prof. Dr. D. JONAS

ZUR PHARMAKO-PHYSIOLOGIE ISOLIERTER PYELOURETER-
PRÄPARATE VON MENSCH UND MEERSCHWEINCHEN

- Ein Beitrag zur experimentellen Urologie -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Eva Neu

aus

München

Jahr

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. G. Staehler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Schmiedt
Prof. Dr. H. W. Bauer

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.05.1986

Meinen Eltern,

meiner Großmutter und

meiner Schwester

DANKSAGUNG

Herrn Dr. M. Ch. Michailov, Leiter des Labors für vegetative Physiologie, Inst. f. Biologie der GSF, gilt mein besonderer Dank für die Anregung und Betreuung dieser Arbeit und für die gründliche Einführung in die experimentelle und theoretische wissenschaftliche Arbeitsweise sowie in die Human- und Bioethik.

Herrn Prof. Dr. H. W. Bauer, Herrn Prof. Dr. E. Elsässer, Herrn Prof. Dr. H. Müller-Mohnssen, Frau Dr. A. B. Murray, Herrn Prof. Dr. E. Schmiedt und Herrn Prof. Dr. G. Staehler bin ich zu großem Dank verpflichtet für die großzügige menschliche und wissenschaftliche Unterstützung meiner Arbeit.

Bei Frau I. Prechter, Herrn G. Goddeng, Frau H. Grindler-Greimel, Herrn Dr. D. Hüting und Frau Dipl.-Phys. D. Martin möchte ich mich für die Hilfsbereitschaft und gute Zusammenarbeit bedanken.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
1 PROBLEMSTELLUNG	1
2 ZUR MORPHOLOGIE DES PYELOURETERS	3
2.1 Anatomie	3
2.2 Histologie und Ultrastruktur	4
3 ZUR PHYSIOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE DES PYELOURETERS	8
II. METHODE	15
1 PYELOURETERPRÄPARATE: HERKUNFT, INKUBATION	15
1.1 Präparate aus menschlichem Operations-Material	15
1.2 Präparate vom Meerschweinchen	16
2 VERSUCHSBEDINGUNGEN	17
2.1 Erfassung der mechanischen Aktivität	17
2.2 Elektrische Stimulation	18
2.3 Vorteile der Versuchsanordnung	19
2.4 Lösungen	19
2.5 Adaptation und Tonus	21
2.6 Erfassung der elektrischen Aktivität	22
3 AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE	24
III. ERGEBNISSE	26
1 SPONTANE MECHANISCHE AKTIVITÄT VON PYELOURETER-PRÄPARATEN DES MENSCHEN UND DES MEERSCHWEINCHENS	27
1.1 Spontane mechanische Aktivität des Pyelons	27
1.2 Ionale Abhängigkeit der spontanen mechanischen Aktivität des Pyelons	30
1.2.1 Kalium	30
1.2.2 Calcium	32
1.2.3 Magnesium	34
1.2.4 Kalium/Calcium-Verhältnis	36
1.3 Spontane mechanische Aktivität des Ureters	39
1.4 Ionale Abhängigkeit der spontanen mechanischen Aktivität des Ureters	42
1.4.1 Kalium	42
1.4.2 Calcium	45
1.4.3 Barium	47
1.4.4 Magnesium	47
1.4.5 Natrium	49
1.4.6 Kalium/Calcium-Verhältnis	50

2	SPONTANE ELEKTRISCHE AKTIVITÄT VON EINZELNEN URETER-ZELLEN UND IHRE IONALE BEEINFLUSSBARKEIT	53
2.1	Zur spontanen elektrischen Aktivität	54
2.2	Kalium	56
2.3	Calcium	57
2.4	Magnesium	58
2.5	Kalium/Calcium-Verhältnis	58
3	ELEKTROINDUZIERTER REAKTIONEN BEI PYELOURETERPRÄPARATEN	61
3.1	Menschliches Pyelon	61
3.2	Pyelon des Meerschweinchens	65
3.3	Menschlicher Ureter	67
3.4	Ureter des Meerschweinchens	69
4	HORMONELLE UND PHARMAKOLOGISCHE BEEINFLUSSUNG DES PYELOURETERS	70
4.1	Neuroblockende Pharmaka: Tetrodotoxin und Procain	70
4.2	Cholinerge Pharmaka und Parasympatholytika: Acetylcholin, Atropin und Butylscopolamin (Buscopan ^R)	72
4.3	Adrenerge Pharmaka und Sympatholytika: Adrenalin Phenylephrin (Neo-Synephrin ^R) Phentolamin (Regitin ^R) Buphenin (Dilatol ^R) Fenoterol (Partusisten ^R) Propranolol (Dociton ^R)	74
4.4	Mediatorstoffe und ihre Hemmer: Histamin und Mepyramin (Neobridal ^R) Serotonin und Methysergid (Deseril ^R) Prostaglandine und Indometacin (Ammuno ^R)	78
4.5	Ional wirkende Pharmaka: Nifedipin (Adalat ^R) und Tetraäthylammonium	80
4.6	Das Phytopharmakon Urol ^R	82
5	TABELLEN	83
IV.	DISKUSSION	91
V.	ZUSAMMENFASSUNG	103
VI.	LITERATUR	105

I. E I N L E I T U N G

1 PROBLEMSTELLUNG

Renale Erkrankungen gehen nicht nur mit Störungen der Elimination von zellulären und exogenen Stoffen einher, sondern können sich auch auf den gesamten Blutkreislauf auswirken, insbesondere über das Renin-Angiotensin-System. Die renale Hypertonie ist oft Folge einer Pyelonephritis, die einen bedeutenden Platz in der Nierenpathologie einnimmt. Pathophysiologische Reaktionen des Harntraktes, insbesondere Motilitätsstörungen, wie z.B. Blasenentleerungsstörungen, Dyskinesien und retroperistaltische Wellen des Harnleiters begünstigen wahrscheinlich Harnwegsinfektionen, die sich retrograd im Harntrakt ausbreiten können (Philipp 1983 [120]; Lutzeyer und Melchior 1977 [81]; Eigler 1982 [37]; Stöber 1983 [144]).

Die klinisch-physiologische Erfassung der motorischen Reaktionen im Harntrakt ist noch sehr unvollständig, vor allem auch deswegen, weil eine experimentelle pharmakologisch-toxikologische Beeinflussung von Patienten unzulässig ist. Aus diesem Grund werden die neuen Erkenntnisse auf diesem Gebiet am Tierexperiment gewonnen. Die Untersuchung von isolierten Harntraktpräparaten ist unentbehrlich für die Analyse der komplizierten physiologischen und pathologischen Funktionen, die im Organismus durch zahlreiche neurogene, hormonelle und andere Faktoren beeinflusst werden. Nachdem immer häufiger über Differenzen in den physiologischen Reaktionen bei den verschiedenen Tierpezies und auch im Vergleich Tier - Mensch berichtet und seit Jahren immer häufiger eine Einschränkung von Tierversuchen gefordert wird, ergibt sich die Notwendigkeit, Modellpräparate aus menschlichem Operationsmaterial für experimentell-medizinische Zwecke zu entwickeln, einerseits, um die Relevanz der Ergebnisse aus Tierversuchen für den

Menschen zu überprüfen und andererseits, um die Anzahl der Tierversuche zu reduzieren (Tierschutzgesetz).

Systematische Untersuchungen über die Verwendbarkeit von menschlichem Operations-(OP-)Material aus dem Urogenitaltrakt für die Zwecke der experimentellen Medizin (An-giologie, Gynäkologie, Urologie) wurden von Michailov, Elsässer, Grindler-Greimel, Hohlbrugger, Neu, Prechter, Welscher, Zettler et al. durchgeführt und mehrmals darüber in Veröffentlichungen und Vorträgen [86 - 89, 92, 93, 94, 99, 101, 121] sowie in Dissertationen [2, 11, 38, 51, 58, 61, 63, 84, 122, 123, 131, 136, 153, 158] berichtet. Dabei wurde über physiologische, pharmakologische und biophysikalische Grundeigenschaften von neuro-glattmuskulären Organpräparaten des Menschen (Vesica urinaria, Ductus deferens, Vasa uterina, Vasa renales, Myometrium, Tuba uterina) berichtet und mit tierischen verglichen. Ferner wurden Differenzen in den physiologischen Reaktionen und der pharmakologischen Ansprechbarkeit zwischen menschlichen und tierischen Präparaten beschrieben.

Über die Verwendung von isolierten menschlichen Pyelo-ureterpräparaten aus OP-Material für experimentell-urologische Zwecke sowie über ihre pharmako-physiologischen Eigenschaften sind nur sehr fragmentarische Daten aus Berichten über das Nierenbecken von Longrigg (1975) [78], Del Tacca et al. (1974, 1978) [33, 34] sowie über Ureter von Michailov et al. (1980, 1983a, 1984f) [90, 93, 100], Lutzeyer und Hannappel (1982) [82] und Kuwahara (1983) [77] bekannt. Es fehlt jedoch jegliche systematische Untersuchung. Ferner ist auch die Information über Eigenschaften von tierischem Pyeloureter unvollständig. Aus der zahlreichen Literatur sind kaum Experimente über elementare pharmako-physiologische Eigenschaften dieses Organs, wie z.B. den Einfluß von Ionen und Elektrostimulation auf die spontane mechanische und elektrische Aktivität, zu notieren.

Die oben genannten Informationen waren der Anlaß zur systematischen Untersuchung der Verwendbarkeit von isolierten Pyeloureterpräparaten des Menschen für experimentell-urologische Zwecke, in Hinsicht auf ihre pharmako-physiologischen Eigenschaften (ionale, elektrische und hormonelle Beeinflußbarkeit), wobei vergleichende Experimente mit Präparaten vom Meerschweinchen durchgeführt wurden. Über Vorversuche sowie über die Verwendbarkeit von Harntraktpräparaten für toxikologische Zwecke wurde bereits beim 7. Symposium für experimentelle Urologie in Tübingen (Michailov, Bauer, Neu, Schmiedt 1984a [95]), beim 9. Internationalen Kongreß für Pharmakologie in London (Neu, Michailov, Bauer, Murray, Schmiedt 1984a [113]) und bei der 26. Frühjahrstagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft in Mainz (Hüting, Michailov, Staehler, Neu, Bornhausen 1986 [62]) berichtet.

2 ZUR MORPHOLOGIE DES PYELOURETERS

Im Folgenden werden kurz anatomische, histologische und ultrastrukturelle Daten über den Pyeloureter dargestellt.

2.1 ANATOMIE DES PYELOURETERS

Das menschliche Nierenbecken (Pylon, Pelvis renalis) bildet als muskulöses Hohlorgan den ersten Abschnitt der harnableitenden Wege. Seine Form zeigt große individuelle Unterschiede. Das Nierenbecken beginnt mit 7 bis 12 kleinen Nierenkelchen, den Calices renalis minores, die fest mit den Nierenpapillen verwachsen sind. Diese vereinigen sich zu 2 bis 3 größeren Kelchen, den Calices renalis majores, die dann ihrerseits das eigentliche Nierenbecken aufbauen. Das menschliche Nierenbecken geht meist ohne

scharfe Grenze in den 30 bis 35 cm langen Harnleiter (Ureter) über. Der Pyeloureter des Meerschweinchens ist ähnlich wie der menschliche strukturiert (Nickel 1979 et al. [116]; Gabrisch et al. 1984 [42]).

Nach Lutzeyer (1977) [80] sind in der Regel sympathische Nervenfasern für die Innervation verantwortlich, die, ausgehend vom Splanchnicus major und minor über ganglionäre Schaltstellen (Ggl. coeliacum und Ggl. mesenteriale craniale) als terminales Retikulum in den Harnleiter und das Nierenbecken eintreten und sich dort verzweigen. Im Vergleich zur Blase treten diese autonomen Nervenfasern jedoch sehr selten auf. Es wurden Ganglienzellen im prä-vesikalischen Harnleiterabschnitt beschrieben (Schulman 1975 [134]). Ultrastrukturell konnte man keine Neuronen im pelvis renalis und im proximalen Harnleiter nachweisen (Kench 1982 [67]). Als sensitive Nerven (für propriozeptive Reize) für das Organ werden die Nn. hypogastricus und ilioinguinalis angenommen.

Die Arterien und Venen des Nierenbeckens sind Äste der A. und V. renalis, doch ist der Nierenbecken-Kreislauf vom Nierenkreislauf weitgehend unabhängig. Der Harnleiter wird auf seinem langen Weg aus mehreren Gefäßen versorgt. Rr. ureterici zweigen sich aus den A. und V. renalis, A. und V. testicularis (bzw. A. und V. ovarica) und A. und V. ductus deferentis (bzw. uterina) ab (Frick 1978 [41]).

2.2 HISTOLOGIE UND ULTRASTRUKTUR DES PYELOURETERS

Die Wand des Pyeloureters besteht aus drei Schichten: aus einer Schleimhaut (Tunica mucosa) mit Übergangsepithel und Schleimhautbindegewebe, einer Schicht aus glatter Muskulatur (Tunica muscularis) und einer äußeren Bindegewebsschicht (Tunica adventitia).

Die Muskulatur im Nierenbecken besteht aus einem Spiralsystem glatter Muskelzüge. Man kann typische und atypi-

sche Muskelzellen unterscheiden (Dixon 1982 [36], Gosling 1983 [52], Rizzo 1981a+b [127, 128]); die typischen Muskelzellen sind in Bündeln angeordnet, die scherengitterartig miteinander verflochten sind und enthalten unspezifische Cholinesterase; die atypischen Muskelzellen bilden eine dünne Innenschicht, die sogar durch das Nierenparenchym hindurch die Nierenkelche verbindet und sind frei von unspezifischer Cholinesterase. Die atypischen Zellen bzw. "special muscle cells" (Rizzo et al 1981a+b [127, 128]) sind reich an granulärem und agranulärem Endoplasmatischem Retikulum. Ferner wurden Details über Glattmuskelzellverbindungen ("peg and socket" junctions, gap junctions), über Myofilamente, Mitochondrien, Nerven Elemente (große granuläre und agranuläre Vesikel), Neurolemmazellen u.a. beschrieben (Gosling 1983 [52]). Es wird auch über pathomorphologische ultrastrukturelle Veränderungen im Pyeloureter des Menschen berichtet: nephrogene Metaplasie (Lugo et al. 1983 [79]), abnormale Glattmuskelzellen bei ureteropelvikaler Resektion (Rizzo et al. 1981a+b [127, 128]), hydronephrotische Veränderungen (Tucak et al. 1983 [150]).

Nach eigenen Beobachtungen zusammen mit A.B. Murray und M.Ch. Michailov (unveröffentlichte Ergebnisse) kann man beim Harnleiter des Menschen und Meerschweinchens ultrastrukturelle Unterschiede sehen, z.B. sind die interzellulären Räume beim Menschen viel breiter (Abb. 1 und 2).

Die Struktur von Adventitia und Mucosa des Harnleiters entspricht der des Nierenbeckens, in der Tunica Muscularis fehlen jedoch die atypischen Zellen. Während man früher anatomisch drei voneinander getrennte glatte Muskelschichten des Harnleiters annahm, nämlich eine äußere Längs-, eine innere Ring- und eine innere Längsmuskelschicht, geht man heute von einer scherengitterartigen Verflechtung der Muskulatur aus, die mit elastischem Zwischengewebe ausgefüllt ist. Diese Anordnung bestimmt die "enorme peristaltische Potenz" der Harnleiters (Lutzeyer 1977 [80]).

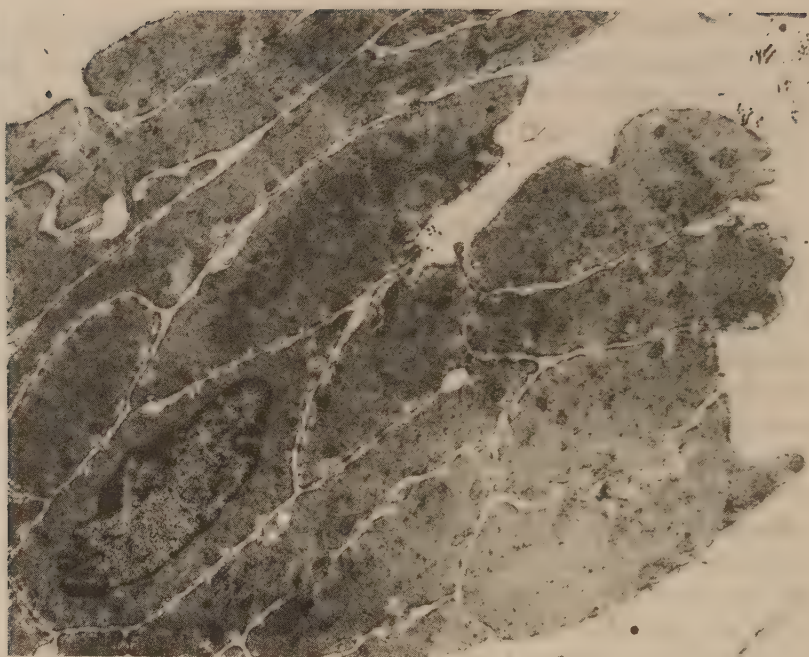


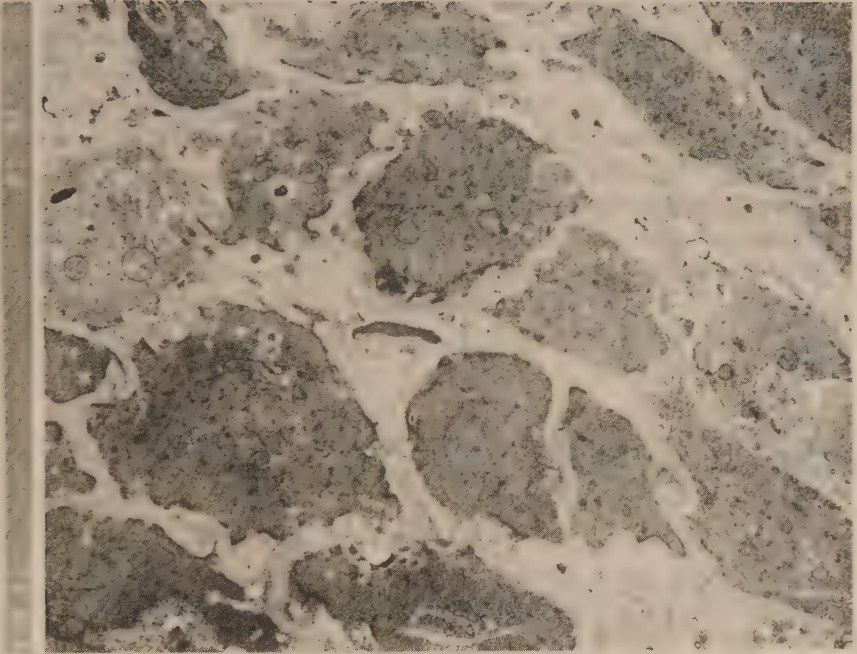
Abb. 1: Elektronenmikroskopisches Bild eines Harnleiters des Meerschweinchen (10000fache Vergrößerung)

Das Bild zeigt kleine Bündel von glatten Muskelzellen. Die Zellen sind getrennt durch Basalmembranen mit zufällig angeordneten Kollagenfasern. Weiteres Kollagen umgibt die Zellen.

Zelltrennung: a) sehr eng (Junction?), ca. 40 nm

b) durchschnittlich/typisch ca. 100-150 nm.

Es sind sehr wenige Nervenaxone vorhanden, überwiegend in Gruppen außerhalb der Muskelzellbündel. Ein Axon wurde in engem Kontakt entlang der Länge einer Muskelzelle in Längsrichtung gefunden, ein anderes im Querschnitt, der einen neuromuskulären Kontakt von 25 nm hatte. Die Axone enthalten klare Vesikel und große und kleine elektronendichte granuläre Vesikel; letztere sind sehr ungleich verteilt.



2

Abb. 2: Elektronenmikroskopisches Bild eines Harnleiters des Menschen (10000fache Vergrößerung)

Das Präparat war leicht lysiert, aber einige Areale sind gut erhalten. Die Glattmuskulzellen sind locker in Bündeln mit wenig Überbrückungen angeordnet.

Zelltrennung: a) ziemlich eng, ca. 200 nm

b) durchschnittlich ca. 300-500 nm.

Die interzellulären Räume enthalten Basalmembranen und etwas Kollagen. Es wurden keine Nervenaxone beobachtet (a) Lyse? b) Behandlung? c) Es sind wirklich nur wenige vorhanden).

3 ZUR PHYSIOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE DES PYELOURETERS

Das Blutultrafiltrat aus den Glomeruli wird während seines Transports im Tubulusapparat verschiedenartig verändert und im Nierenbecken als Harn sezerniert. Dabei kommt dem hydrostatischen Niederdrucksystem des Nierenbeckens (10 mmHg) eine entscheidende Bedeutung zu, da der intrarenale Harntransport passiv entlang dem Druckgefälle zwischen Glomerulum und Nierenkelch folgt (Lutzeyer 1982 [82]). Der Harntransport von den Nierenkelchen zur Harnblase erfolgt durch einen Pumpmechanismus des Pyeloureters, wobei die peristaltischen Kontraktionen von proximal nach distal abnehmen, wie aus Versuchen in situ und in vitro am Beispiel vom Meer-

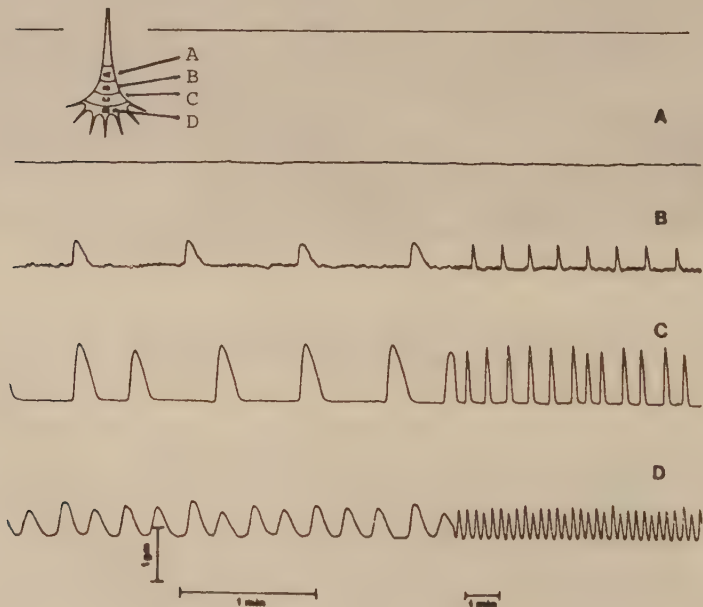


Abb. 3: Spontanaktivität von Muskelstreifen aus dem Pyeloureter des Kaninchens (nach Constantinou 1978 [23])

schweinchen, Kaninchen, Hund und Schwein (Golenhofen und Hannappel [46, 47, 48]; Hannappel, Golenhofen et al. [54, 55, 53]; Constantinou et al. [22 - 24, 26]; Tsuchida et al. [149]; Morita et al. [104, 106, 107, 110]) sowie neuerdings bei menschlichen Präparaten (Lutzeyer und Hannappel 1982 [82]) nachgewiesen wurde. Die genannten Autoren definieren ein pyeloureterales Schrittmachersystem, das im Nierenbecken beginnt und der Ursprung der Pyeloureterrhythmik ist. Man nimmt an, daß die "atypischen" Glattmuskulzellen Schrittmacherfunktion haben (Gosling, Dixon et 1983 [52]). Abb. 3 und 4 demonstrieren die pyeloureterale Peristaltik bei Kaninchen (nach Constantinou et al. 1978 [23]) und Mensch (nach Lutzeyer und Hannappel 1982 [82]).

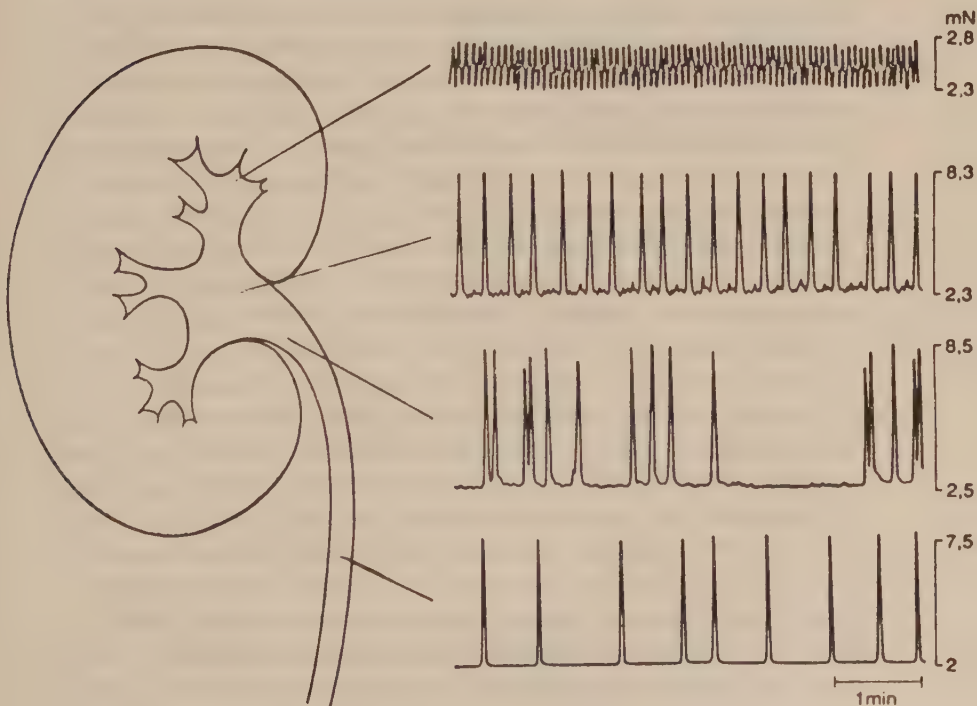


Abb. 4: Spontanaktivität von Muskelstreifen des menschlichen Pyeloureters (nach Lutzeyer und Hannappel 1982 [82])

Eine pathophysiologische Pyeloureterperistaltik steht mit funktioneller und obstruktiver (bei Nephrolithiasis) Ureterstenose sowie mit vesicoureteralem Reflux in Verbindung. Sie begünstigt, wie bereits erwähnt, wahrscheinlich ascendierende Harninfektionen (Eigler 1982 [37]; Stöber 1983 [144]).

Die rezidivierende Pyelonephritis ist meist bedingt durch Harntransportstörungen, wobei eine akute Exazerbation einer Harninfektion bei bestehender Harnstauung häufig zu chronischer Urosepsis führt - Bakterientoxine (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) können die Pyelouretermuskulatur paralysieren (Lutzeyer und Melchior 1977 [81]).

Versuche in vitro mit isolierten Präparaten zeigen z.T. widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der spontanen mechanischen Pyeloureteraktivität. Einige Autoren berichten über das Vorkommen spontaner Aktivität nur bei ganzen und keiner Aktivität bei isolierten (Golenhofen und Hannappel 1972a+b, 1973, 1974 [45 - 48]; Casteels 1970 [20]), andere auch bei isolierten Nierenbecken- und Harnleiterstreifen vom Menschen und Meerschweinchen, die regelmäßig (Michailov, Hohlbrugger, Elsässer et al. 1984f, 1981 [100, 91]) oder selten (Longrigg 1975 [78]; Kuwahara 1983 [77]) auftrat. Isolierte Harnleiterpräparate von Schweinen sind zum großen Teil ebenfalls spontan aktiv (Hannappel, Golenhofen, Hohnsbein, Lutzeyer 1982 [56]).

Die spontane mechanische Aktivität von Glattmuskelzellen hängt mit der elektrischen zusammen. Bedingt durch unterschiedliche extra- und intrazelluläre ionale Konzentrationen (Na^+ , K^+ , Ca^{++} und Mg^{++}) ändert sich das Ruhemembranpotential der Glattmuskelzelle (-50 bis -60 mV) (Benett 1966 [9]; Kuriyama 1970 [75]) kurzzeitig spontan in positiver Richtung (Depolarisation) mit nachfolgender Repolarisation bzw. es entstehen Aktionspotentiale (Spikes). Bei Pyeloureterpräparaten sind keine einfachen Spike-, sondern Spike-Plateau- und Burst-artige Aktivitäten beschrieben worden (Cuthbert 1965 [29]; Kuriyama und Tomita 1970 [76]), die von der Topographie des Organs ab-

hängen. Die Aktionspotentiale mit Plateauphase sind im proximalen Bereich des Pyeloureters viel stärker ausgeprägt als im distalen (Golenhofen, Hannappel 1974 [48]; Zawalinski 1975 [157]). Es ist gelungen, auch aus menschlichen Nierenbecken- und Harnleiterzellen mit Hilfe von intrazellulären Ableitungen (Michailov et al. 1980, 1984b; Martin et al. 1984; Neu et al. 1984b [90, 96, 83, 114]) oder der Sucrose gap-Methode (Kuwahara 1983 [77]) Aktionspotentiale abzuleiten. Die Abnahme des Membranpotentials führt zu einer verstärkten Aktionspotentialbildung. Die Aktionspotentiale bewirken über eine Erhöhung der Ca^{++} -Membranpermeabilität und/oder Freisetzung von $[\text{Ca}^{++}]$ aus dem sarkoplasmatischen Retikulum einen Anstieg von $[\text{Ca}^{++}]$ und dadurch eine Aktivierung des Aktomyosinkomplexes, was zu Kontraktionen führt (elektromechanische Kopplung); Hormone können Kontraktionen auch über eine direkte Ca^{++} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, d.h. ohne elektrische Veränderungen hervorrufen (pharmakomechanische Kopplung) (Somlyo und Somlyo 1968 [142]; Axelsson 1970 [6]; Gillespie 1961 [44]). Welche rhythmischen biomolekular-physiologischen Reaktionen die Ionen-Oszillationen bedingen, ist unbekannt. Man weiß, daß Glykolyse und oxidative Phosphorylierung (in den Mitochondrien) rhythmisch verlaufen, aber es fehlen Beweise über einen Zusammenhang dieser Prozesse mit den ionalen Membranoszillationen.

Nach physiologischen Untersuchungen wurde die glatte Muskulatur von Bozler (1941/1948 [13, 14]) in "unitary (single) und "multi-unit muscles" eingeteilt, wobei die "unitary muscles" spontan aktiv, die "multi-unit muscles" nicht spontan aktiv sind. Er zählte den Ureter zu den "unitary muscles".

Später haben Burnstock 1968 [18] und Bennett und Burnstock 1968 [10] durch elektrophysiologische Untersuchungen die Muskulatur aufgrund ihrer vegetativen Innervation eingeteilt:

Modell A: Direkt innervierte "key cells",

Modell B: Direkt innervierte "key cells", die die Erregung auf indirekt innervierte coupled cells übertragen,
Modell C: Es gibt nur wenige "key cells" in Verbindung mit indirekt innervierten und nicht innervierten Zellen.

Der Ureter wird zu den letzteren gezählt.

Mehrere Arbeiten befassen sich mit den elektrischen Eigenschaften und der ionalen Natur von Ureterzellen von Katze (Bennett 1962 [8]; Kobayaschi et al. 1964, 1965, 1969 [69 - 71]) und Meerschweinchen (Kuriyama et al. 1967, 1970a+b [74 - 76]; Golenhofen et al. 1972a [45]; Shuba 1975, 1977a+b [137 - 139]). Die vorher erwähnte Korrelation zwischen der abnehmenden Kontraktionsfrequenz und dem $[Na^+]_-$, $[K^+]_-$, $[Ca^{++}]_-$ -Gradienten beim Kaninchen-Ureter (Reimnitz et al. 1981 [125]; Shugart-Reimnitz et al. 1981 [141]) könnte mit den Differenzen der elektrischen Leitungsgeschwindigkeit zwischen den proximalen und distalen Harnleiterregionen bei Hunden in Verbindung stehen (Hrynczuk et al. 1972 [60]; Morita et al. 1983a [108]). Es fehlen jedoch Beobachtungen über den Einfluß von Ionenkonzentrationsveränderungen in physiologischer Ringerlösung auf die spontane kontraktile phasische sowie elektrische Aktivität von isolierten Pyeloureterpräparaten.

Über die neurohormonelle Regulation der Pyeloureteraktivität ist einiges bekannt. Am isolierten Pyeloureter von Mensch und Tier konnte man bei Elektrostimulation eine Acetylcholinfreisetzung nachweisen, ebenfalls einen Anstieg der Kontraktionsfrequenz nach Acetylcholingabe, die durch Atropin antagonisiert wird (Del Tacca 1978, 1981 [34, 35]; Longrigg 1975 [78]; Lutzeyer und Hannappel 1982 [82]). Adrenalin und Phenylephrin rufen bei isoliertem menschlichen Pyelon einen Anstieg der Kontraktionskraft hervor (Longrigg 1975 [78]; Hannappel 1982 et al. [56]). Es wird angenommen, daß positive autochthone und chronotrope Effekte im Pyelon sowie positive bathmo- und dromotrope im Harnleiter durch α -Adrenozeptoren vermittelt werden.

β -Adrenozeptoren sollen im distalen Ureterabschnitt vorkommen und konträre Effekte der α -Adrenozeptoren zeigen

(Tindall 1972 [145]; Shuba 1975 [137]; Casteels 1971 [21]; Golenhofen und Hannappel 1972b [46]).

Womöglich spielen auch Prostaglandinrezeptoren eine Rolle für die motorische Pyeloureterinnervation, da z.B. PG E₁ inhibitorisch beim Hund (Wooster 1970 [155]), PG F_{2alpha} exzitatorisch beim menschlichen Harnleiter (Michailov et al. 1984f [100]) wirkt und/oder auch histaminerge und serotoninerge Rezeptoren, da diese Hormone exzitatorische Effekte zeigten (Shuba 1977a+b [138, 139]; Ancill et al. 1972 [5]; Mitolo-Chieppa et al. 1982 [103]). Die Sustanz P, ein kininartiges Peptid aus Dünndarmmuskulatur und Gehirn, wird bei der sensorischen neuralen Kontrolle in Betracht gezogen (Saria et al. 1983 [130]; Schiantarelli et al. 1980 [132]).

Experimente in vivo mit Ratten bestätigen α - und B-adrenerge Effekte der Katecholamine sowie histaminerge und serotoninerge (Ancill et al. 1971, 1972 [4, 5]; Tishkin et al. 1983 [146]; Shuba 1981 [140]; Kochemasova 1982 [72]; Tindall 1972 [145]). Die spontane mechanische Aktivität wird durch Sympathikusstimulation ebenfalls beeinflusst (Mitolo-Chieppa et al. 1979 [102]; Morita et al. 1983b [109]). In den letzten Jahren wurde über Eigenschaften des Schweine-Pyeloureters berichtet (Constantinou et al. 1981 [25]; Hannappel et al. 1982 [56]; Morita et al. 1981 [105]; Sørensen 1983 [143]; Mortensen 1982 [111]). Es sei vermerkt, daß die pharmako-physiologischen Ergebnisse, wie ersichtlich, aus Experimenten mit sehr verschiedenen Tierspezies gewonnen sind und damit keine allgemein gültigen Aussagen (insbesondere für den Menschen) darstellen können (Michailov 1984d [98]).

Über elektroreizphysiologische Experimente ist bei isolierten Pyeloureterpräparaten kaum etwas bekannt. Es wird über einfache kontraktile Effekte beim Nierenbecken (Cuthbert 1965 [29]; Longrigg 1975 [78]; Del Tacca 1974 [33]) und beim menschlichen Harnleiter (Michailov et al. 1983a [93]) nach Elektrostimulation berichtet, es sind aber keine Daten über die elektrische Beeinflussung der

spontanen mechanischen Aktivität bzw. über die Möglichkeit einer elektrischen Nerven- und Muskelstimulation, wie beim Detrusor vesicae (Michailov et al. 1977 [88]) und Ductus deferens (Michailov et al. 1983a [94]) beschrieben, aus der Literatur ersichtlich.

Über die zentrale Neuroregulation der Pyeloureterfunktion ist nichts sicheres bekannt. Neuerdings wurde die Beobachtung gemacht, daß durch Elektrostimulation von Arealen in der Medulla oblongata bei Katzen exzitatorische und inhibitorische Einflüsse auf die Pyeloureterrhythmik wirkten, wobei diese Einflüsse mit Puls- und Blutdruckveränderungen korreliert waren (Bakunts et al. 1982 [7]).

Das folgende Schema (Abb. 5) zeigt eine Zusammenfassung der Pharmako-Physiologie der glatten Muskulatur (aus Michailov et al. 1983a [93]). Daraus kann man entnehmen, welche Fragen der Pyeloureterphysiologie noch offen sind, wie z.B. die Existenz einer pharmakomechanischen Kopplung, die genaue Rolle des cAMP-Systems bei der Erregung, das Vorhandensein von Zellrezeptoren, etc.

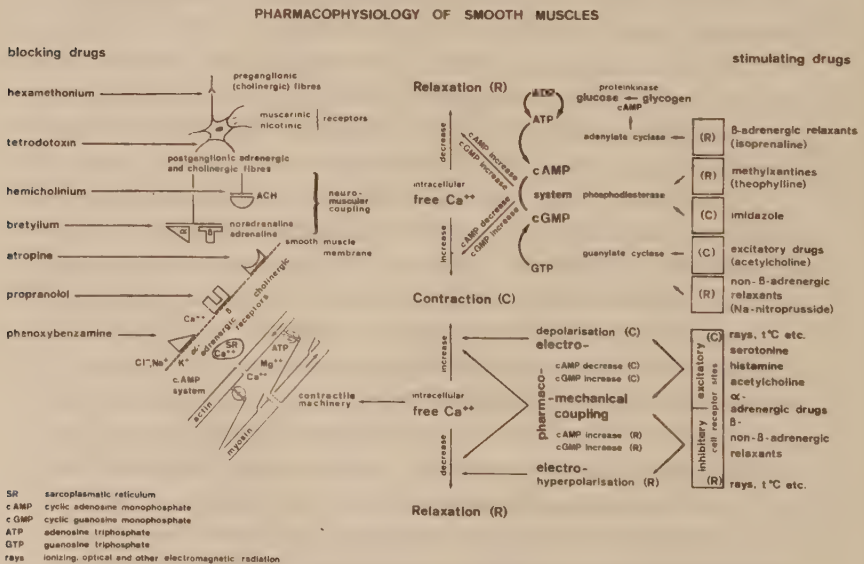


Abb. 5: Zusammenfassung der Pharmako-Physiologie der glatten Muskulatur (aus Michailov et al. 1983a [93])

II. M E T H O D E

1 PYELOURETERPRÄPARATE: HERKUNFT INKUBATION

1.1 PRÄPARATE AUS MENSCHLICHEM OPERATIONS-MATERIAL

In der Zeit von April 1982 bis April 1984 konnten Präparate aus menschlichem Nierenbecken und Harnleiter für Versuchszwecke verwendet werden, von Patienten, die sich einer therapeutisch indizierten Nephrektomie (z.B. wegen einer Hydronephrose, einer Schrumpfniere, eines Nierenbeckenausgußsteins oder auch einer malignen Erkrankung) unterziehen mußten. Es wurden Stücke entnommen, die makroskopisch frei von Infiltrationen waren. Das Alter der Patienten beiderlei Geschlechts lag zwischen 27 und 86 Jahren, das Durchschnittsalter bei 62 Jahren.

Sofort nach Entnahme der Niere wurden ca. 2*1 cm große Gewebstücke aus dem Nierenbecken herauspräpariert und/oder ca. ein bis drei cm lange Abschnitte des proximalen Ureters entnommen. Sie wurden in einer Nährlösung (Zusammensetzung siehe unten) bei 4°C aufbewahrt. Die Nährlösung wurde bei der Zubereitung glucosefrei gehalten und sterilisiert, um das Wachstum von Bakterien während der Standzeit in der Klinik zu verhindern. Der Transport von der Klinik zu dem experimentellen Labor erfolgte innerhalb von 1 bis 3 Stunden nach der Entnahme der Präparate.

Die Präparation wurde entweder sofort am Tag der Entnahme (ca. 30% der Präparate) oder nach Aufbewahrung im Kühlschrank (etwa nach 12-15 h) am nächsten Tag (ca. 70% der Präparate) durchgeführt. Die Organstückchen wurden unter ständigem Umspülen mit Nährlösung von anhängendem Bindegewebe befreit und dann zu Stückchen von ca. 10 mm Länge und 3 mm Dicke zugeschnitten. Die Ureteren wurden in Längsrichtung eröffnet und ebenfalls auf 10*3 mm zugeschnitten.

Es wurden insgesamt 190 menschliche Pyeloureterpräparate verwendet. Von den menschlichen Präparaten waren ca. 30% nicht erregbar (nach KCl-Zugabe bis zum zwei- bis

dreifachen der normalen Konzentration in der physiologischen Lösung) bzw. nicht brauchbar. Sie wurden daher nicht in die Auswertung miteinbezogen.

1.2 PRÄPARATE VOM MEERSCHWEINCHEN

Für die Versuche wurden Meerschweinchen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 350 und 700 g verwendet. Die Tiere wurden unmittelbar vor Versuchsbeginn in einer CO₂-Kammer getötet.

Bei den Meerschweinchen wurde zur Präparategewinnung die Bauchdecke durchtrennt und einer der beiden Ureteren am Blasenansatz (Junctio ureterovesicalis) aufgesucht und unter ständigem Betropfen mit 37°C warmer Nährlösung sorgfältig von Peritoneum und Fettgewebe befreit, ohne das Präparat zu dehnen und zu quetschen. Anschließend wurde die Nierenkapsel eröffnet, die Niere aus ihrem Bett herausgelöst und der Harnleiter an seinem Blasenansatz abgetrennt. Danach wurde die Niere mit dem Ureter entnommen und auf eine Präparierschale gelegt.

Zur mechanischen Registrierung der Spontanaktivität wurde der Harnleiter von der Niere abgetrennt und zwei ca. 10 mm lange Stückchen des proximalen Teils abgeschnitten. Die Niere wurde mit einem Skalpell in der Medianen in Richtung zum Nierenbecken gespalten und die beiden Nierenhälften auseinandergeklappt. Jetzt wurde das Nierenbecken mit einer Präparierschere herausgeschnitten. Aus einer Niere konnte man also zwei Nierenbeckenpräparate gewinnen.

Für die Versuche zur intrazellulären Erfassung der elektrischen Spontanaktivität wurde der Harnleiter an der Niere belassen, die Niere ebenfalls ventral durchtrennt und das Nierenbecken herausgeschnitten.

Es wurden insgesamt 160 Pyelonureterpräparate des Meerschweinchens verwendet. Weniger als 10% der Meerschweinchenpräparate waren nicht erregbar und konnten nicht verwendet werden.

2 VERSUCHSBEDINGUNGEN

2.1 ERFASSUNG DER MECHANISCHEN AKTIVITÄT

Abb. 6 soll den Versuchsaufbau veranschaulichen. Es wurde die von Michailov et al. 1981 [91] beschriebene Versuchsanordnung verwendet. Nach Eichen der Geräte wurden die Nierenbeckenpräparate senkrecht zwischen einem oberen, am Transducer hängenden, Platinhäkchen und einem unteren, fixierten Platinhäkchen befestigt, die als Reizelektroden dienten und eine elektrische Stimulation mit Rechteckimpulsen variierbarer Dauer und Frequenz gestatteten. Die Harnleiterpräparate wurden mit Seidenfäden an die Reizelektroden gebunden, nachdem sich bei Vorversuchen gezeigt hatte, daß sie beim Durchstechen der Platinhäkchen zu

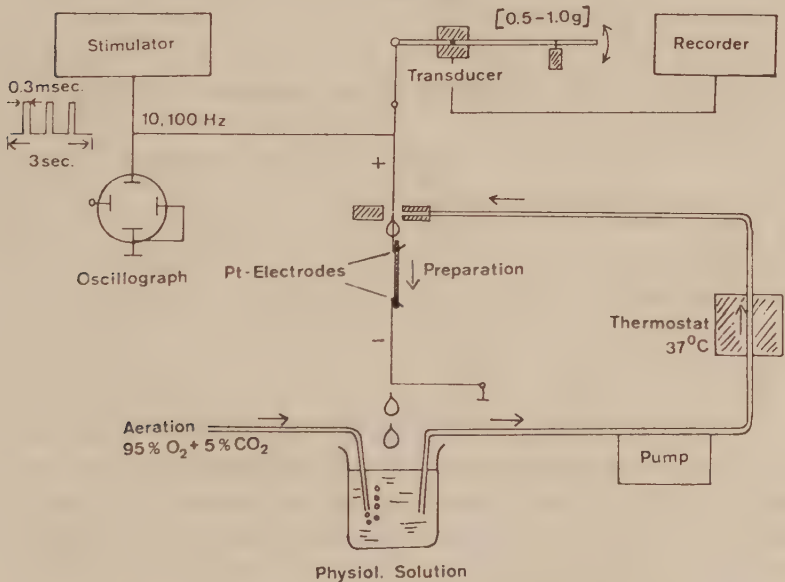


Abb 6: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung

stark geschädigt werden.

Die mechanische Aktivität der Präparate wurde isotonisch registriert. Über den beweglichen Hebel eines Harvard-Smooth-Muscle-Transducers wurde die Längenänderung (Kontraktion oder Erschlaffung) aufgenommen und an einen Zweikanalschreiber der Firma Hellige-Rikadenki weitergegeben, der das Transducersignal aufzeichnete.

Die Geschwindigkeit des Papiervorschubs betrug 30 cm/h (wenn nichts anderes angegeben). Der Verstärkungsfaktor der Längenänderung der Präparate war 1:32, in einigen Fällen 1:64. Eine Vordehnung des Muskels auf seine in situ-Länge erfolgte beim Nierenbecken durch Gewichte von 0,2 bis 0,5 g, beim Harnleiter durch Gewichte von 0,2 bis 0,3 g. Diese Belastungswerte wurden aufgrund von Experimenten über die Abhängigkeit der spontanen kontraktilen Aktivität von der Präparatedehnung als die günstigsten ermittelt (Hüting 1985 [62]).

Bei jeweils zehn Präparaten wurde die Kontraktionsgröße der Spontanaktivität in % zur Präparatelänge berechnet:

	Pyelon	Ureter
Mensch	13,3 $\pm$ 2,7	20,9 $\pm$ 9,2
Meerschweinchen	18,3 $\pm$ 7,7	19,5 $\pm$ 5,7

2.2 ELEKTRISCHE STIMULATION

Die beiden Elektroden wurden mit einem Stimulator der Firma Hugo Sachs verbunden, der von einem automatischen Zeitschalter gesteuert wurde. Es wurden Rechteckimpulse von verschiedenen Frequenzen (1 bis 200 Hz), einer Impulsdauer von 0,01 bis 40 ms und einer Seriadauer von 3 s verwendet. Mit Hilfe eines Oszillographen konnten Kurvenform und Amplitude der eingestellten Reizspannung kontrolliert werden.

2.3 VORTEILE DER VERSUCHSANORDNUNG

Die Versuche wurden nicht in einem der meist verwendeten Organbäder von 2-14 ml durchgeführt, sondern durch Biotropfen von oben her, weil Änderungen der Konzentration und Temperatur schneller durchzuführen sind und hohe einseitige Konzentrationsansammlungen in Präparatenähe vermieden werden können. Außerdem ist eine Nährlösungsmenge von 100-200 ml, wie sie hier verwendet werden kann, günstiger, da denkbare, vom Präparat freigesetzte Substanzen so verdünnt werden können, daß sie sich nicht mehr nennenswert auf die Erregbarkeit der Präparate auswirken können (Michailov, Neu et al. 1984e [99]). Ferner sind wesentlich niedrigere Reizspannungen als im Bad nötig (Michailov, Elsässer et al. 1985 [101]).

2.4 LÖSUNGEN

Während des Versuchs wurden die Präparate von oben ständig mit 37°C vorgewärmter Lösung nach McEwen oder Krebs (Zusammensetzung siehe unten) superfundiert und mit Carbogen (95% O₂, 5% CO₂) durchlüftet. Die Lösungen wurden am jeweiligen Versuchstag aus Stammlösungen frisch angesetzt. Als nützlicher Nebeneffekt der Begasung ergab sich eine rasche gleichmäßige Durchmischung der später zugegebenen Ionen und Pharmaka. pH-Messungen mit einem Orion-Digital-pH-Meter ergaben Werte von pH 7,6 bis 7,65 ohne sowie Werte zwischen pH 7,4 bis 7,45 mit Begasung. Die Osmolarität der Lösung betrug 330 mosmol/l (gemessen mit einem Knauer-Osmometer). Die Umwälzung des Mediums besorgte eine Rollenpumpe (Desaga) mit einer konstanten Durchflußmenge von 10 ml/min.

Bei der Änderung der Konzentration von Kalium und/oder Calcium oder Magnesium blieb die Zusammensetzung der restlichen Lösung konstant. Bei der Reduktion des NaCl-Gehaltes dagegen wurde zur Erhaltung der Osmolarität der McEwen-Lösung Saccharose zugegeben.

Zusammensetzung der verwendeten Nährlösungen (in mmol/l):

	McEwen-Lösung	McEwen-Lösung mit 50% Na	Krebs-Lösung
NaCl	130,0	78,1	119,0
KCl	5,6	5,6	4,7
CaCl ₂	2,1	2,1	2,1
NaH ₂ PO ₄	1,2	1,2	-
NaHCO ₃	25,0	25,0	14,9
Glucose	10,1	10,1	6,3
Saccharose	13,2	136,0	-
MgSO ₄	-	-	1,2
KH ₂ PO ₄	-	-	1,2

McEwen-Lösung zeichnet sich gegenüber den anderen Lösungen dadurch aus, daß sie kein Magnesium enthält. Nachdem Vorversuche zeigten, daß Magnesium hemmend auf die spontane mechanische Aktivität (vor allem des Ureters) wirkt, wurde in den Ergebnissen beschriebenen Versuchen überwiegend McEwen-Lösung verwendet. Untersuchungen von Seiermann (1983) [136], Boldt (1980) [11] und Rachl (1979) [122]) zeigten beim Ductus deferens und Detrusor vesicae, daß eine Krebslösung (normal, ohne Magnesium) bei Zugabe von 2 mmol/l MgCl₂ eine 50%ige Verkleinerung der elektrisch induzierten optimalen Kontraktionsamplituden bewirkt; dies bezieht sich allerdings vorwiegend auf Muskelreiz.

Abb. 7a zeigt ein menschliches Nierenbeckenpräparat, das zuerst mit Krebs-Lösung superfundiert wurde. Austauschen der Lösung und Ersatz durch eine McEwen-Lösung bewirkt eine Steigerung der Kontraktions-Frequenz. Die mechanische Burst-artige Aktivität bleibt unverändert. Im umgekehrten Fall wird die eher Spike-artige Aktivität in eine Burst-artige umgewandelt (Abb. 7b); es kommt zu einer Frequenzerniedrigung (beide Präparate sind vom gleichen Patienten).

Wie in Abb. 6 schematisch dargestellt, wurde die Lösung in einem Behälter aufgefangen. Ein Lösungswechsel erfolgte problemlos durch Auswechseln der Behälter. Dadurch

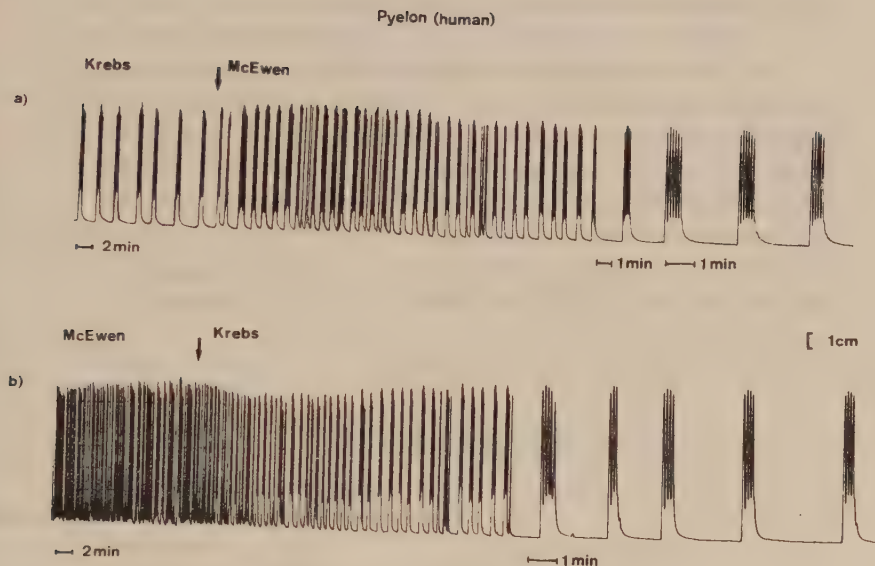


Abb. 7: Vergleich von Krebs- und McEwen-Lösung beim menschlichen Nierenbecken

konnte ein "pharmakologischer Schock" des Präparates durch die anfänglich hohe Stoffkonzentration im Organbad vermieden werden.

2.5 ADAPTATION UND TONUS

Nach dem Anbringen der Präparate in der Registrierapparatur dauerte es bei Präparaten, die abgekühlt waren, ca. 1 bis 2 Stunden, bis sich ein stabiler Grundtonus einstellte und die Spontanaktivität ein regelmäßiges Bild bot. Präparate, die gleich nach der Entnahme aufgehängt wurden, zeigten im allgemeinen sofort eine Stabilisierung der Aktivität.

2.6 ERFASSUNG DER ELEKTRISCHEN AKTIVITÄT

Für die Versuche zur intrazellulären Erfassung der elektrischen Spontanaktivität wurde die von Riemer 1974 [126] beschriebene und von B. Rattel 1985 [123] verbesserte Methodik verwendet, durch die es erstmals möglich wurde, über einen längeren Zeitraum Ableitungen aus dem Harnleiter zu registrieren. Abb. 8 zeigt die Fixierung des Pyeloureters zwischen Präparatehalter und Transducer (Michailov, Petter, Rattel 1984b [96]; Neu, Martin, Petter, Rattel 1984b [114]; Rattel [123]).

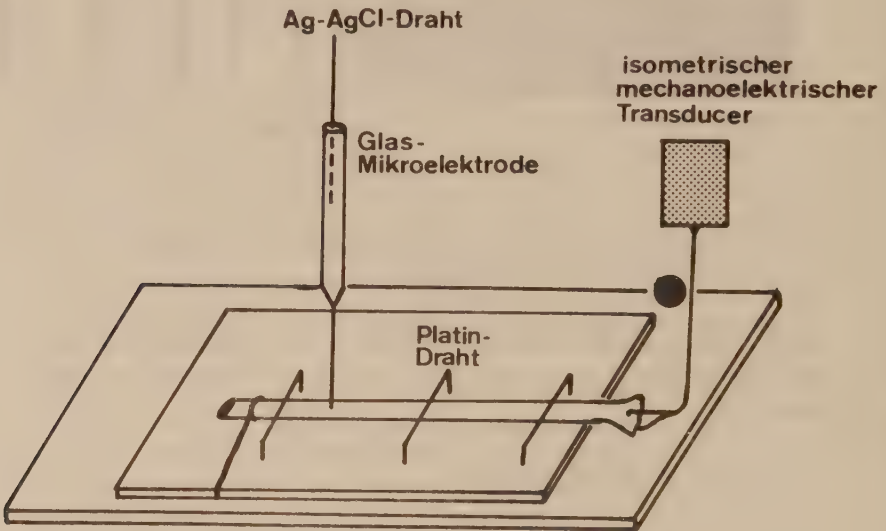


Abb. 8: Fixierung des Pyeloureters zwischen Präparatehalter und Transducer

Das am Präparatehalter fixierte Präparat wurde nun in ein nach oben offenes Organbad aus Plexiglas überführt. Eine schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zeigt Abb. 9.

Das Präparat wurde auf seine ursprüngliche Länge mit

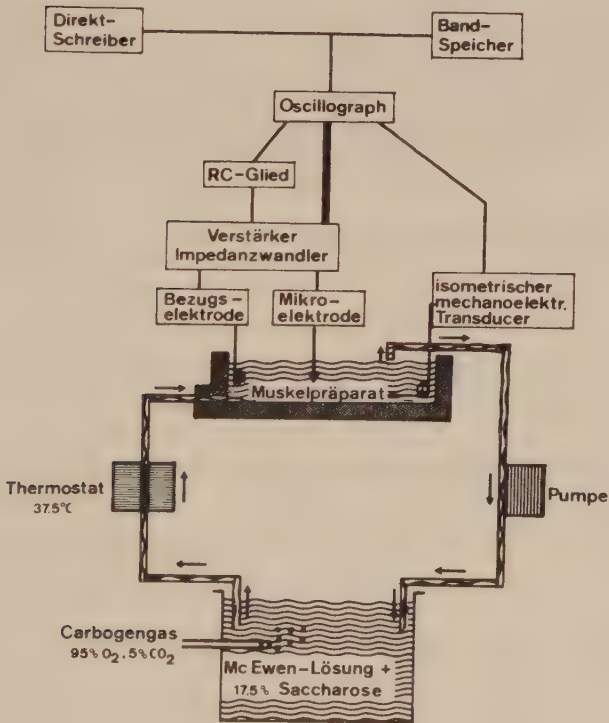


Abb. 9: Schema des Versuchsaufbaus zur intrazellulären Potentialableitung mit Mikroelektroden.

einer Kraft von $5 \cdot 10^{-3}$ N vorgedehnt. Nach einer Stabilisierung der mechanischen Aktivität (im Mittel nach ca. 45 min) wurde mit den Versuchen begonnen. Um die Mikroelektrode über längere Zeit optimal in einer Muskelzelle "positionieren" zu können, wurde die starke mechanische Aktivität des Pyloureters durch Zugabe von 17,5% Saccharose unterdrückt (Oshima 1981 [119]).

Nach der vollständigen Ruhigstellung des Präparates wurde die Elektrodenspitze mit Hilfe eines Mikromanipulators (Leitz, Wetzlar) unter Sichtkontrolle durch ein Stereomikroskop (Zeiss) in die Nähe der Gewebeoberfläche gebracht und dann durch vorsichtiges Manipulieren in eine Zelle eingestochen. Eine plötzliche Potentialänderung zeigte die erfolgreiche Penetration einer Zellmembran an.

3 AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

Zunächst einige Begriffe:

Grundtonus: dauerhafter Spannungszustand des Präparates nach Adaptation an die Versuchsbedingungen

Es werden zwei verschiedene Arten der Kraftentwicklung unterschieden:

- phasische Aktivität: rasche Verkürzungen und Relaxationen in kurzen Zeitabständen (Sekundenbereich < 1 min) und
- tonische Kontraktionen: Verkürzungen und Relaxationen, die länger dauern (> 1 min).

Kontraktionsfrequenz: Anzahl der phasischen Kontraktionen

Kontraktionsamplitude: Betrag der (verstärkt registrierten) Längenänderung des Präparates.

Aus den erhaltenen Meßdaten wurden das arithmetische Mittel $\bar{x}$ nach der Formel

$$\bar{x} = 1/n \sum_{i=1}^n x_i$$

und die Standardabweichung s nach der Formel

$$s = \sqrt{1/(n-1) \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

ermittelt.

Aus Platzgründen wurde in den Tabellen der mittlere Fehler des Mittelwertes $m = \pm s/\sqrt{n}$ eingetragen.

Zur Ermittlung der Kontraktions-Frequenz der Präparate wurde die Anzahl der Amplituden über einen Zeitraum von 10 min gezählt und dann durch 10 dividiert ($\hat{=}$ Frequenz/min).

Um trotz der relativ inhomogenen Ausgangssituation kleine Veränderungen die Spontanaktivität möglichst genau festhalten zu können, wurde für die quantitative Auswertung bewußt eine prozentuale Angabe gewählt. Hemmung oder Verstärkung von Kontraktions-Frequenz und/oder -Amplitude wurden in Prozent des Ausgangswertes berechnet. Bei der quantitativen Erfassung der Daten spielte der Verstärkungsfaktor keine Rolle, da die Änderungen der Kontraktionsamplituden zu den Ausgangswerten bezogen wurden.

In einigen Fällen wurde eine Varianzanalyse (t-Test nach STUDENT) durchgeführt.

Die manuelle Auswertung erwies sich als sehr kompliziert. Für die Zukunft ist empfehlenswert, eine Bearbeitung der Daten über einen Computer durchzuführen (Amplituden- und Frequenzanalyse), um auch bei niedrigen Konzentrationen Effekte von bioaktiven Stoffen zu erfassen.

III. E R G E B N I S S E

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, betreffen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit physiologische und pharmakologische Eigenschaften von isolierten Pyeloureterpräparaten des Menschen und des Meerschweinchens.

1. In den vorliegenden Experimenten wurde die Verwendbarkeit von Pyeloureterpräparaten des Menschen (OP-Material) und des Meerschweinchens analysiert, verschiedenartige Muster der Spontanaktivität aufgezeigt und demonstriert, wie einige, im Organismus vorkommende Ionen (K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Na^+), diese Spontanaktivität beeinflussen.
2. In Abschnitt 2 wird über einige Befunde der elektrischen Aktivität von einzelnen Ureterzellen und ihre ionale Beeinflussung berichtet.
3. Es wurde die Reaktion der Präparate auf Elektrostimulation mit verschiedenen Frequenzen und Impulsbreiten geprüft bzw. nach neurogener und myogener Erregung/Hemmung gesucht.
4. Im letzten Abschnitt wurde die Wirkung einiger Hormone und Pharmaka auf die spontane Aktivität und auf Elektrostimulation untersucht.

In dieser Reihenfolge werden die Ergebnisse dargelegt, wobei in jedem Abschnitt (außer Abschnitt 2) erst über Nierenbeckenpräparate von Mensch und Meerschweinchen, anschließend über Harnleiterpräparate (Mensch und Meerschweinchen) berichtet wird.

Es sei vermerkt, daß die menschlichen OP-Präparate anspruchsvoll sind und es trotz großer Bemühungen nicht genügend Material gab, um alle Eigenschaften nachzuprüfen. Zu Vergleichszwecken und aus dem oben genannten Grund wurden auch Meerschweinchenpräparate untersucht.

1 SPONTANE MECHANISCHE AKTIVITÄT VON PYELOURETERPRÄPARATEN DES MENSCHEN UND DES MEERSCHWEINCHENS

1.1 SPONTANE MECHANISCHE AKTIVITÄT DES PYELONS

1.1.1 SPONTANE MECHANISCHE AKTIVITÄT DES MENSCHLICHEN PYELONS

Menschliche Nierenbeckenpräparate haben i.a. einen gleichmäßigen stabilen Basaltonus. Die spontane phasische Aktivität zeigt unterschiedliche Muster. Bei 42,6% der Präparate (n=47) konnten gleichmäßige und regelmäßige Kontraktionen (Abb. 10a), bei 23,4% gleichmäßige, aber unregelmäßige Kontraktionen (Abb. 10b) beobachtet werden. Bei 12,8% der Präparate hat man ungleichmäßige und unregelmäßige phasische Kontraktionen festgestellt (Abb. 10c), wobei diese Kontraktionen bei 4,3% der Präparate ausbruchsweise (Burst-artig) auftraten und von einem Anstieg des Basaltonus be-

Pelvis renalis (Mensch)

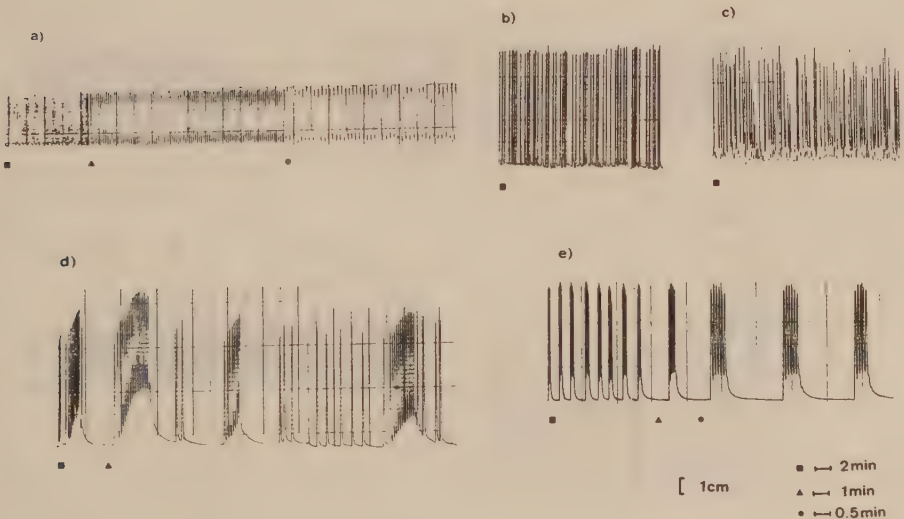


Abb. 10: Mechanische Aktivitätsmuster des isolierten menschlichen Nierenbeckens

gleichmäßige "mechanische Bursts" beobachtet, die in regelmäßigen Abständen (stabiler Rhythmus) auftraten (Abb. 10e verglichen mit Abb. 10d). Bei 6,4% der Präparate wurden andere, nicht im Bild gezeigte Muster beobachtet.

1.1.2 SPONTANE MECHANISCHE AKTIVITÄT DES PYELONS DES MEERSCHWEINCHENS

Beim Nierenbecken des Meerschweinchens konnten ebenfalls unterschiedliche mechanische Aktivitätsmuster beobachtet werden. Von 205 Präparaten zeigten 62,9% eine gleichmäßige und regelmäßige Aktivität (Abb. 11a), 20,5% gleichmäßige, aber unregelmäßige Kontraktionen (Abb. 11b), 10,2% ungleichmäßige und unregelmäßige Kontraktionen mit Veränderung des Basaltonus (Abb. 11c) und 1,5% der Präparate Burst-artige

Pelvis renalis (Meerschwein)

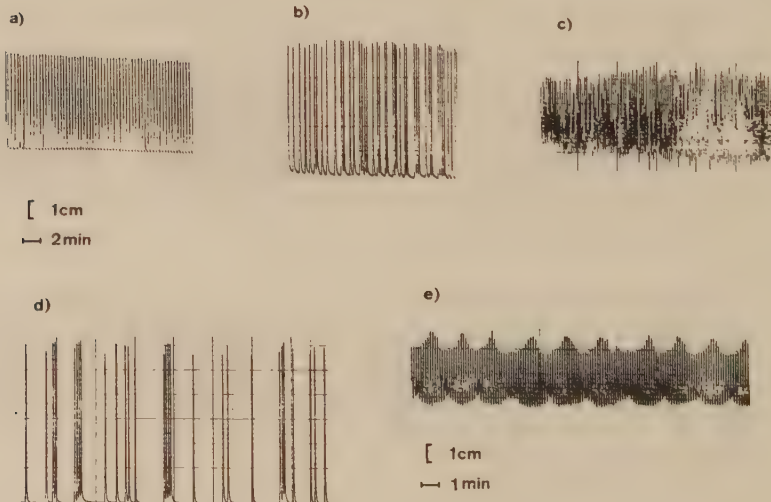


Abb. 11: Mechanische Aktivitätsmuster von isolierten Nierenbecken Präparaten des Meerschweinchens

Kontraktionen (Abb. 11d). Die "mechanischen Bursts", die in Abb. 10e beschrieben wurden, traten beim Meerschweinchen nicht auf, dagegen in 2,4% der Fälle eine regelmäßige Amplitudenvergrößerung und -verkleinerung, die mit einer regelmäßigen Verminderung und Erhöhung des Basaltonus gekoppelt war (Abb. 11e). 2,4% der Präparate zeigten andere, nicht im Bild gezeigte Muster.

Tab. 1 zeigt durchschnittliche Länge, Kontraktion-Frequenz und -Amplitude von Nierenbecken-Präparaten des Menschen und des Meerschweinchens. Die Frequenz wurde noch weiter aufgeschlüsselt in $< 3/\text{min}$, $3-6/\text{min}$ und $> 6/\text{min}$.

Nierenbecken	Länge (cm)	Frequenz pro min	Amplitude (cm)
Mensch	$0,92 \pm 0,17$ (n=34)	$3,92 \pm 3,05$ (n=38)	$5,04 \pm 3,81$ (n=38)
Meerschweinchen	$0,72 \pm 0,17$ (n=46)	$5,44 \pm 6,19$ (n=49)	$4,79 \pm 2,77$ (n=43)

Nierenbecken	Frequenz $< 3/\text{min}$	Frequenz $3-6/\text{min}$	Frequenz $> 6/\text{min}$
Mensch	$1,73 \pm 0,63$ (n=20)	$4,00 \pm 0,92$ (n=10)	$8,98 \pm 2,24$ (n=8)
Meerschweinchen	$2,13 \pm 0,72$ (n=11)	$4,69 \pm 0,82$ (n=38)	$7,44 \pm 1,50$ (n=14)

Tab. 1: Durchschnittliche Länge, Frequenz und Amplitude von Pyelonpräparaten des Menschen und des Meerschweinchens

1.2 IONALE ABHÄNGIGKEIT DER SPONTANEN MECHANISCHEN AKTIVITÄT DES PYELONS

Bekanntlich sind die Effektorzellen des Pyeloureters erregbare Glattmuskelzellen, deren Aktivität durch Na^+ -, K^+ -, Ca^{++} - und Mg^{++} -Ionen gesteuert wird. Um den Einfluß der ionalen Zusammensetzung des extrazellulären Milieus auf Tonus und phasische Aktivität zu untersuchen, wurden die einzelnen Konzentrationen von KCl oder CaCl_2 oder MgCl_2 bzw. MgSO_4 oder NaCl in der Nährlösung schrittweise erhöht oder reduziert. Bei einigen Versuchen wurden gleichzeitig zwei Ionenkonzentrationen verändert.

1.2.1 EINFLUSS VON KALIUM

Abb. 12a demonstriert die spontane mechanische Aktivi-

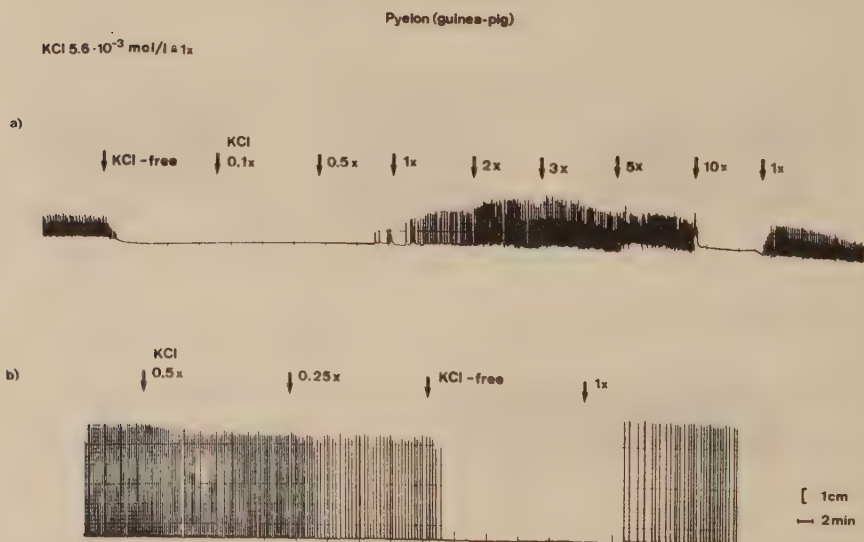


Abb. 12: Einfluß von [KCl] auf die spontane mechanische Aktivität des Nierenbeckens des Meerschweinchens

tät eines Nierenbeckens des Meerschweinchens, die zunächst in normaler McEwen-Lösung registriert wurde; nachdem sich der Grundtonus stabilisiert und ein gleichmäßiges Niveau erreicht hatte, wurde die McEwen-Lösung durch eine KCl-freie Lösung ersetzt, um einen schnellen ionalen Entzug hervorzurufen. Dann wurde KCl schrittweise wieder zugegeben. Durch KCl-Entzug verschwindet die spontane mechanische Aktivität i.a. fast vollständig. Ab einer Konzentration von $0,5 \cdot \text{KCl}$ ($\hat{=}$ der Hälfte der Ausgangsmenge) erscheint die spontane Aktivität wieder mit kleiner Kontraktionsamplitude und -frequenz. Bei KCl-Zugabe auf das Doppelte und Dreifache der Ausgangsmenge zeigt sich eine starke Steigerung der Frequenz und bei weiterer Erhöhung von $[\text{KCl}]$ auf das 8 bis 10fache hört die spontane mechanische Aktivität vollständig auf. Oft kommt es zusätzlich zu einer Tonuserhöhung.

Die Amplitude steigt durch Verdoppelung von $[\text{KCl}]$ um ca. ein Drittel ihres Ausgangswertes, bleibt bis zur 5 bis 6fachen Konzentration konstant und sinkt anschließend schnell ab.

Bei einer schrittweisen Erniedrigung von $[\text{KCl}]$ auf das 0,5 und 0,25fache des Ausgangswertes fällt die Frequenz kontinuierlich ab, während die Amplitude nur leicht abnimmt (Abb. 12b). Bei $0 \cdot \text{KCl}$ wird die Aktivität vollständig ausgelöscht. Oft kommt es auch zu einem reversiblen Tonusanstieg. Durch Gabe von $1 \cdot \text{KCl}$ erscheint die spontane mechanische Aktivität wieder.

Menschliche Pyelonpräparate zeigen bei $[\text{KCl}]$ -Variation ähnliche Veränderungen wie Präparate des Meerschweinchens.

In Abb. 13 werden Kontraktions-Frequenz und -Amplitude des Nierenbeckens des Menschen mit dem des Meerschweinchens verglichen. Es wird die prozentuale Änderung durch schrittweise Erhöhung von $[\text{KCl}]$ demonstriert. Frequenz und Amplitude erreichen in einem Bereich von $1-3 \cdot \text{KCl}$ ein Maximum und sinken dann kontinuierlich ab, bis zum vollständigen Aufhören der spontanen mechanischen Aktivität (s.a. Anhang, Tab. 3).

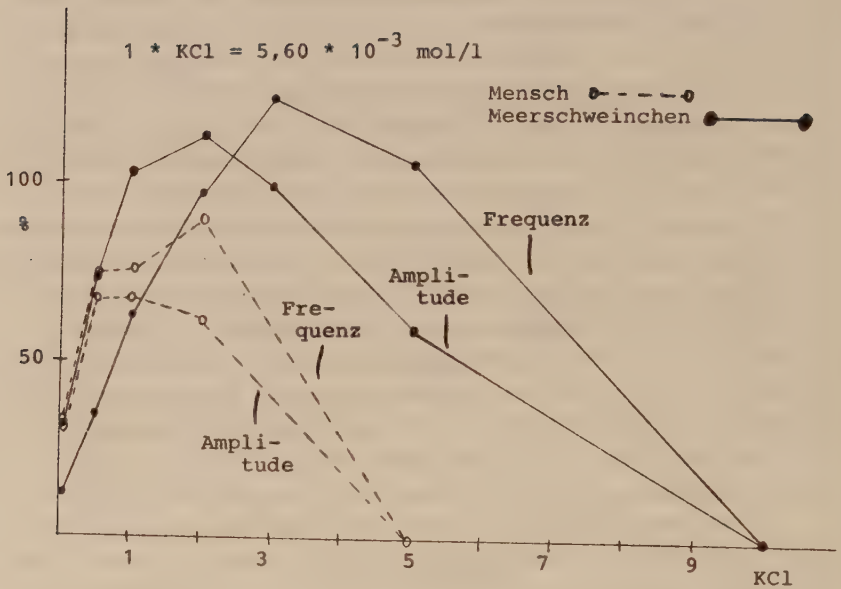


Abb. 13: Prozentuale Änderung (Ausgangswert = 100%) von Kontraktions-Frequenz und -Amplitude durch schrittweise Erhöhung von [KCl] beim Nierenbecken des Menschen (n=4) und des Meerschweinchens (n=5)

1.2.2 EINFLUSS VON CALCIUM

Abb. 14 demonstriert die Aktivität eines menschlichen Nierenbeckens, bei dem durch KCl- und CaCl_2 -Entzug die Spontanaktivität ausgelöscht wird und selbst durch Gabe von $1 \cdot \text{KCl}$ nicht wieder auftritt. Die Gabe von $0,01$ und $0,1 \cdot \text{CaCl}_2$ bewirkt ebenfalls noch kein Auftreten der Spontanaktivität. Durch $0,5 \cdot \text{CaCl}_2$ kommt es zu einem langsamen Tonusanstieg, begleitet von Spontanaktivität. Bei höheren CaCl_2 -Konzentrationen von 1 , $1,5$ und $3,5$ bleibt die Kontraktionsfrequenz konstant, die Amplitude nimmt kontinuierlich zu, bleibt aber unter der Ausgangsamplitude.

Das Pyelon des Meerschweinchens reagiert auf Veränderun-

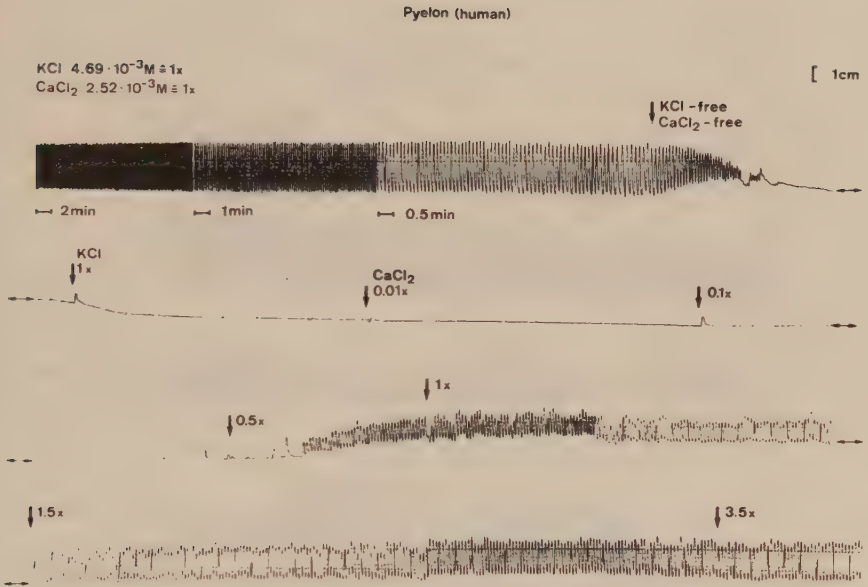


Abb. 14: Einfluß von [CaCl₂] auf die spontane mechanische Aktivität des menschlichen Nierenbeckens

gen der Calciumkonzentration ähnlich wie das menschliche.

In Abb. 15 werden Frequenz und Amplitude des Nierenbeckens des Menschen mit dem des Meerschweinchens verglichen. Es wird die prozentuale Änderung durch schrittweise Erhöhung von [CaCl₂] demonstriert. Dabei zeigt sich, daß die Frequenz des Nierenbeckens des Meerschweinchens durch Erhöhung von [CaCl₂] auf 0,1* sehr stark ansteigt und bei 0,5* ein Maximum erreicht. Bei weiterer Erhöhung von [CaCl₂] bis auf 2,5* sinkt sie kontinuierlich ab. Im Gegensatz dazu steigen Frequenz und Amplitude des menschlichen Nierenbeckens und die Amplitude des Nierenbeckens des Meerschweinchens kontinuierlich an, erreichen bei der 1,5-2fachen CaCl₂-Konzentration ein Maximum und bleiben bei weiterer Erhöhung relativ konstant (s.a. Anhang, Tab. 5).

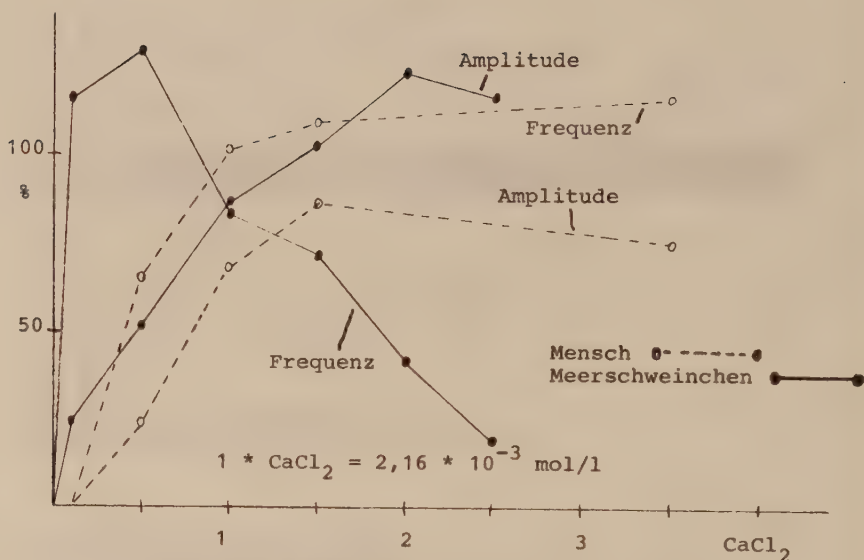


Abb. 15: Prozentuale Änderung (Ausgangswert = 100%) von Kontraktions-Frequenz und -Amplitude durch schrittweise Erhöhung von $[\text{CaCl}_2]$ beim Nierenbecken des Menschen (n=4) und des Meerschweinchens (n=5)

1.2.3 EINFLUSS VON MAGNESIUM

Das Nierenbecken des Meerschweinchens ist auch in Krebs-Lösung, die MgSO_4 -Ionen enthält, spontan aktiv. Zugabe von MgSO_4 und auch von MgCl_2 hat aber einen negativen chronotropen und inotropen Effekt auf das Präparat. Abb. 16 zeigt ein Nierenbecken des Meerschweinchens in Krebs-Ringer. Eine Erhöhung von MgSO_4 auf das 2 bis 5fache der Ausgangsmenge bewirkt eine kontinuierliche Abnahme von Frequenz und Amplitude, die auch durch Auswaschen nicht reversibel ist. Die Amplitude nimmt sogar weiter ab. Erst eine Gabe von $4 * \text{KCl}$ bewirkt wieder eine Frequenz- und Amplitudenzunahme. Eine Wiederholung des Ver-

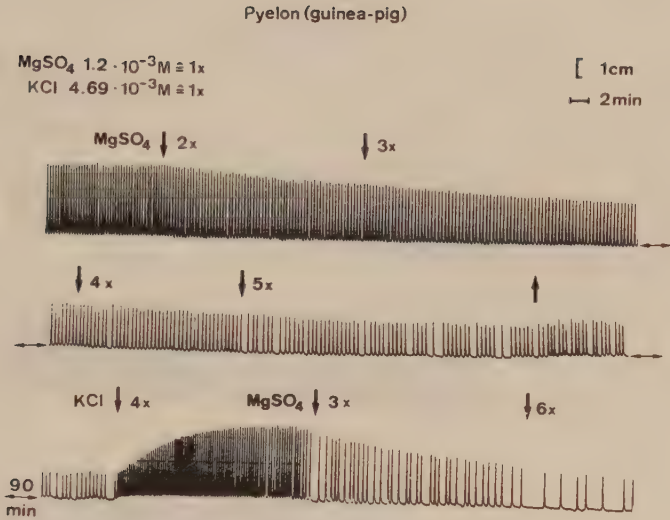


Abb. 16: Einfluß von $[\text{MgSO}_4]$ auf die spontane mechanische Aktivität des Nierenbeckens des Meerschweinchens

suchs mit $3 \cdot \text{MgSO}_4$ zeigt eine erneute Abnahme. Bei einer Konzentration von $6 \cdot \text{MgSO}_4$ hört die spontane mechanische Aktivität fast völlig auf.

Das menschliche Nierenbecken reagiert auf eine Erhöhung der MgSO_4 - und MgCl_2 -Konzentration ähnlich wie das des Meerschweinchens.

Abb. 17 zeigt die prozentuale Hemmung der spontanen mechanischen Aktivität durch schrittweise Zugabe von MgCl_2 beim Nierenbecken des Meerschweinchens (s.a. Anhang, Tab. 7).

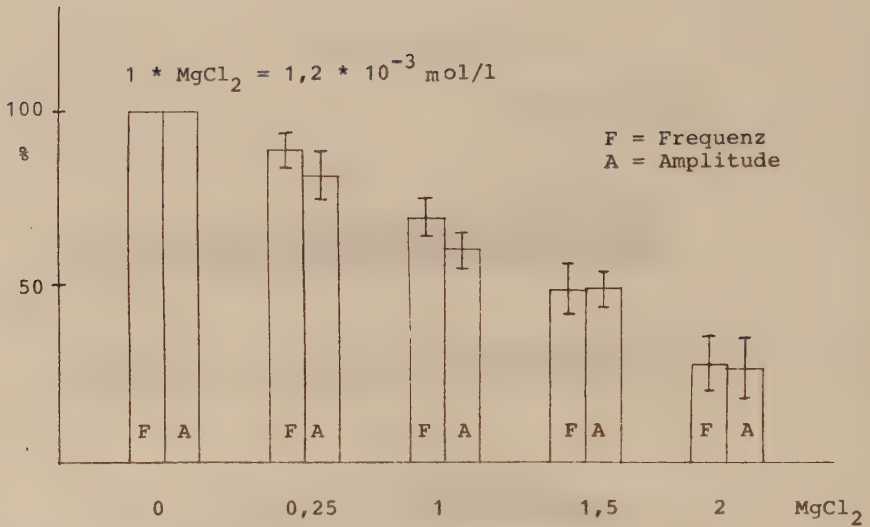


Abb. 17: Prozentuale Hemmung der spontanen mechanischen Aktivität durch schrittweise Zugabe von MgCl_2 beim Nierenbecken des Meerschweinchens ($n=9$)

1.2.4 EINFLUSS DES KALIUM/CALCIUM-VERHÄLTNISSSES

Abb. 18 zeigt die Registrierung der spontanen mechanischen Aktivität bei verschiedenen KCl/CaCl_2 -Verhältnissen. Ein Überschuss an $[\text{KCl}]$ führt zu einer Frequenz- und Amplitudensteigerung. Durch Zugabe von CaCl_2 ($\hat{=}$ Ausgleich des Verhältnisses) fällt die Frequenz ab; die Amplitude vergrößert sich sogar weiter. Durch Steigerung von $[\text{KCl}]$ auf das 4fache kommt es zu einem Anstieg der Frequenz. Der Ausgleich des Ionenverhältnisses mit CaCl_2 bewirkt aber eine sehr starke Frequenzabnahme (ausführlichere Beschreibung in Kap. 4.5).

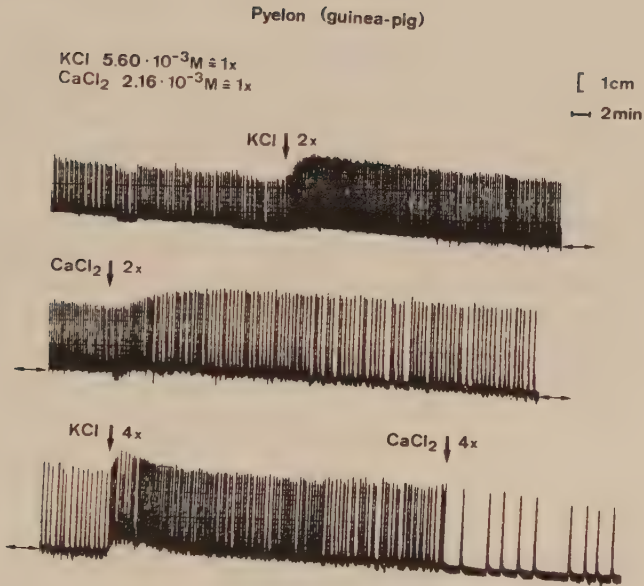


Abb. 18: Einfluß des KCl/CaCl₂-Verhältnisses auf die spontane mechanische Aktivität des Nierenbeckens des Meerschweinchens

Abb. 19 demonstriert die prozentuale Änderung von Frequenz und Amplitude durch verschiedene KCl/CaCl₂-Verhältnisse beim Nierenbecken des Meerschweinchens (n=5) (s.a. Anhang, Tab. 9).

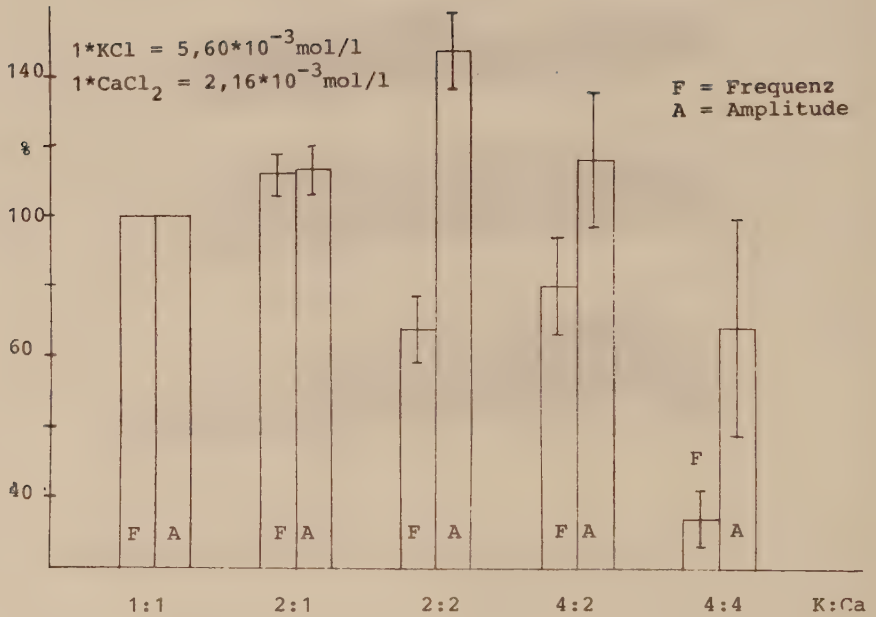


Abb. 19: Prozentuale Änderung von Kontraktions-Frequenz und -Amplitude durch verschiedene KCl/CaCl_2 -Verhältnisse beim Nierenbecken des Meerschweinchens ($n=5$)

1.3 SPONTANE MECHANISCHE AKTIVITÄT DES URETERS

1.3.1 SPONTANE MECHANISCHE AKTIVITÄT DES MENSCHLICHEN URETERS

Bei isolierten Harnleiterpräparaten des Menschen hat man verschiedenartigere Aktivitätsmuster beobachtet als beim Nierenbecken. Von 62 Präparaten haben 54,8% eine gleichmäßige und regelmäßige Aktivität gezeigt (Abb. 20a), 12,9% eine gleichmäßige, aber unregelmäßige Aktivität ("arhythmisch") (Abb. 20b). Abb. 20c zeigt eine ungleichmäßige und unregelmäßige Aktivität, die in 9,7% der Fälle auftrat. 3,2% der Präparate haben gleichmäßige, manchmal regelmäßige, manchmal unregelmäßige große und kleine Amplituden gezeigt (Abb. 20d). Es wurde bei 8% der Präparate auch eine mechanische Burst-Aktivität beobachtet, die gleichmäßig oder ungleichmäßig war, manchmal vermischt mit

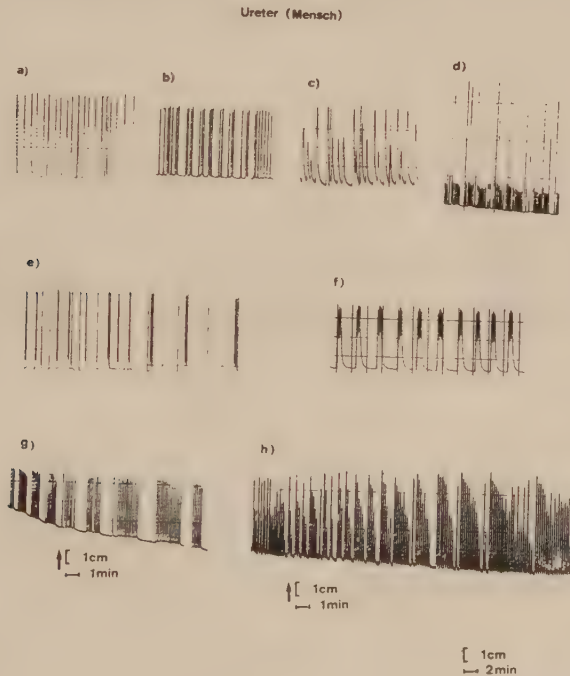


Abb. 20: Mechanische Aktivitätsmuster des isolierten menschlichen Harnleiters

einzelnen Kontraktionen (Abb. 20e) oder bei 3,2% der Präparate reine Burst-Aktivität mit tonischen Kontraktionen, denen kleine phasische regelmäßige Kontraktionen überlagert waren (Abb. 20f). In seltenen Fällen - 1,6% der Präparate - wurde eine Burst-Aktivität ohne Änderung des Grundtonus mit sehr großen Ruhepausen beobachtet (Abb. 20g) oder sehr komplexe rhythmische Aktivitäten, z.B. Burst-Aktivität mit abnehmender Kontraktionsamplitude (Abb. 20h). bei 4,8% der Präparate wurden andere, nicht im Bild gezeigte Muster registriert.

1.3.2 SPONTANE MECHANISCHE AKTIVITÄT DES URETERS DES MEERSCHWEINCHENS

Isolierte Harnleiterpräparate des Meerschweinchens zeigten nicht so viele verschiedene Aktivitätsmuster wie die des Menschen. Von 101 Präparaten wurde bei 53,5% der Präparate,

Ureter (Meerschwein)

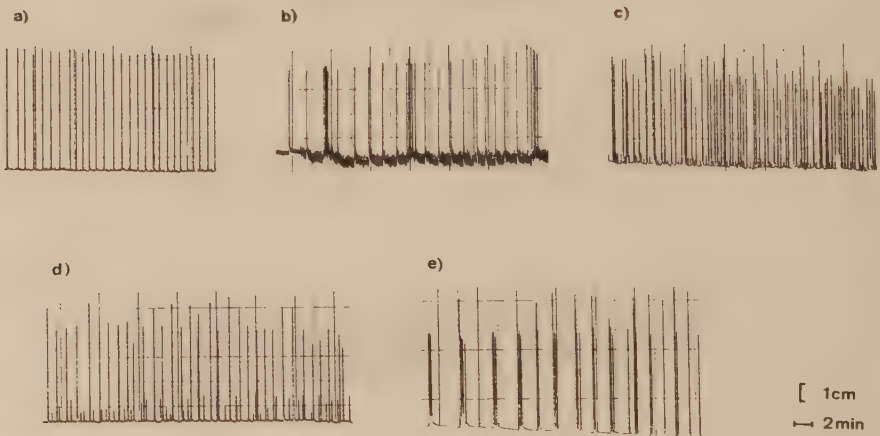


Abb. 21: Mechanische Aktivitätsmuster von isolierten Harnleiter-Präparaten des Meerschweinchens

wie bei menschlichen Präparaten, eine gleichmäßige und regelmäßige Aktivität registriert (Abb. 21a) und ebenso eine ungleichmäßige und unregelmäßige Aktivität bei 8,9% (Abb. 21b), teilweise mit großen (17,8%) und kleinen (2%) Amplituden (Abb. 21c und d). Bei 15,8% der Präparate zeigten sich mechanische Burst-Aktivitäten (Abb. 21e). 2% der Präparate zeigten andere Aktivitäten.

Tab. 2 zeigt durchschnittliche Länge, Kontraktions-Frequenz und -Amplitude von Harnleiter-Präparaten des Menschen und des Meerschweinchens. Die Frequenz wurde noch weiter aufgeschlüsselt in <1/min, 1-2/min und >2/min.

Harnleiter	Länge (cm)	Frequenz pro min	Amplitude (cm)
Mensch	$1,04 \pm 0,37$ (n=35)	$1,74 \pm 1,00$ (n=37)	$8,26 \pm 4,98$ (n=37)
Meer- schweinchen	$0,88 \pm 0,25$ (n=97)	$1,48 \pm 0,74$ (n=45)	$5,35 \pm 3,28$ (n=51)

Harnleiter	Frequenz < 1/min	Frequenz 1-2/min	Frequenz > 1/min
Mensch	$0,68 \pm 0,19$ (n=9)	$1,37 \pm 0,30$ (n=18)	$2,89 \pm 0,99$ (n=18)
Meer- schweinchen	$0,72 \pm 0,15$ (n=15)	$1,37 \pm 0,25$ (n=28)	$3,00 \pm 1,36$ (n=10)

Tab. 2: Durchschnittliche Länge, Frequenz und Amplitude von Ureterpräparaten des Menschen und des Meerschweinchens

1.4 IONALE ABHÄNGIGKEIT DER SPONTANEN MECHANISCHEN AKTIVITÄT DES URETERS

1.4.1 EINFLUSS VON KALIUM

Bei Zugabe von $2 \cdot \text{KCl}$ beobachtet man eine Erhöhung von Kontraktionsfrequenz und -amplituden und manchmal ein Auftreten von kleineren Kontraktionsamplituden dazwischen (Abb. 22). Durch $4 \cdot$ und $6 \cdot \text{KCl}$ werden die Phänomene noch verstärkt; es kommt zum Auftreten einzelner größerer Amplituden. Bei $8 \cdot \text{KCl}$ hört die Aktivität überhaupt auf. $3 \cdot$ und $4 \cdot \text{KCl}$ bewirkt manchmal auch Burst-artige Kontraktionen. Bei einigen Präparaten beobachtet man durch KCl -Erhöhung auf über $3 \cdot$ ($5 \cdot$) eine Herabsetzung der Kontraktionsamplituden und ein Auftreten von Burst-artigen Kontraktionen. Durch $10 \cdot \text{KCl}$

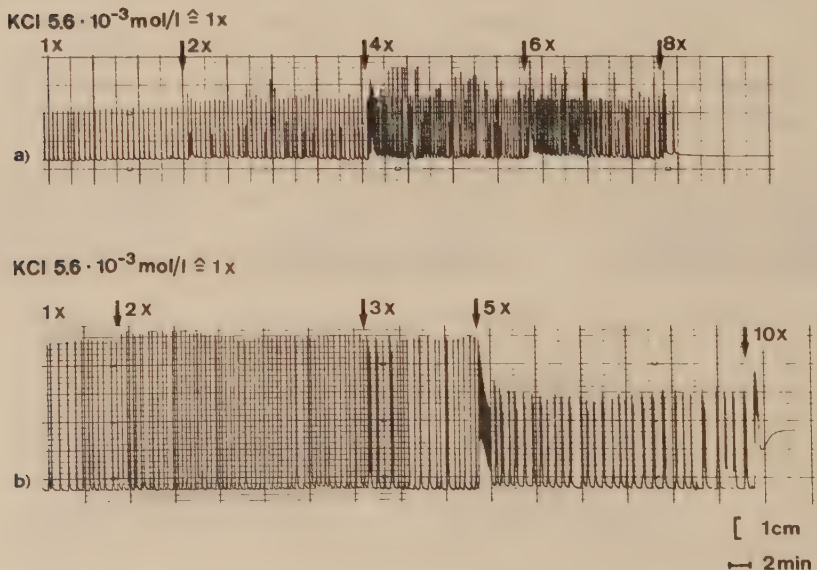


Abb. 22: Einfluß von $[\text{KCl}]$ auf die spontane mechanische Aktivität des Harnleiters des Meerschweinchens

tritt eine tonische Kontraktion ohne Spontanaktivität auf.

Beim menschlichen Ureter beobachtet man durch Erhöhung der KCl-Konzentration (Abb. 23a) eine Frequenz-Steigerung und ab der 5fachen Konzentration eine vorübergehende tonische Kontraktion mit überlagernden einzelnen phasischen Kontraktionen mit höherer Frequenz und es treten regelmäßige Kontraktionen auf, die kleinere Amplituden haben, aber höhere Frequenz. Bei manchen Präparaten werden auch Burst-artige Kontraktionen beobachtet, wie in Abb. 20e-f beschrieben. Ab der 10fachen KCl-Konzentration tritt eine persistierende tonische Kontraktion ohne phasische Aktivität in Erscheinung. Bei Auswaschen über 1,5 h kommt die phasische Kontraktion

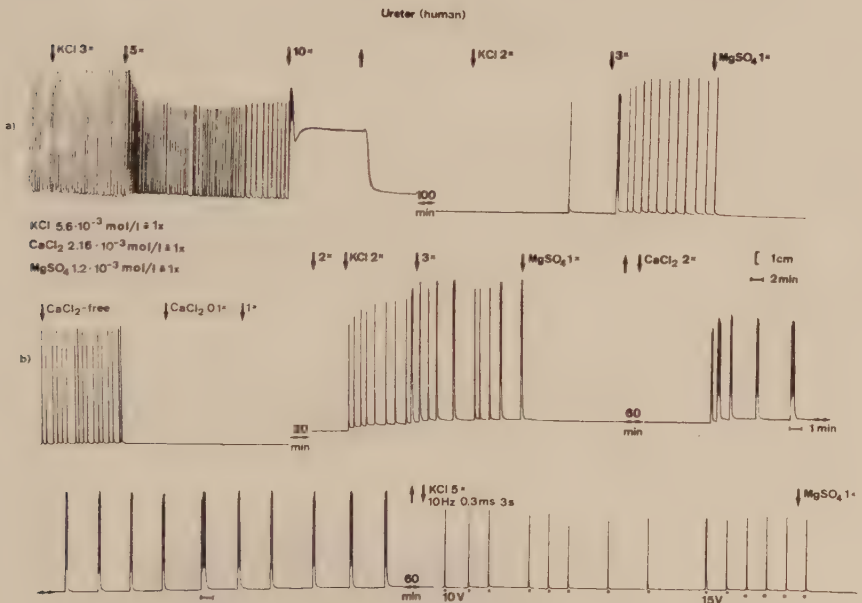


Abb. 23: Einfluß von [KCl], [CaCl₂] und [MgSO₄] auf die spontane mechanische Aktivität sowie von [MgSO₄] auf die elektroinduzierten Kontraktionen (unten rechts) des menschlichen Harnleiters

nicht mehr vor. Erst durch Erhöhung von [KCl] in der Nährlösung auf 2 bis 3* erscheinen die phasischen Kontraktionen, oft aber mit verminderter Frequenz.

Abb. 24 zeigt einen Vergleich von Frequenz und Amplitude des Harnleiters des Menschen mit dem des Meerschweinchens. Es wird die prozentuale Änderung durch schrittweise Erhöhung von [KCl] von 0,5* auf 10*KCl demonstriert. Dabei zeigt sich, daß die Frequenz des Harnleiters des Meerschweinchens bis zu einer Konzentration von 5* sehr stark ansteigt und bei 7* stark abfällt. Frequenz und Amplitude des menschlichen Harnleiters und die Amplitude des Harnleiters des Meerschweinchens steigen bis 3*KCl auf ein Maximum und fallen dann bis 10*KCl kontinuierlich ab (s.a. Anhang, Tab. 4).

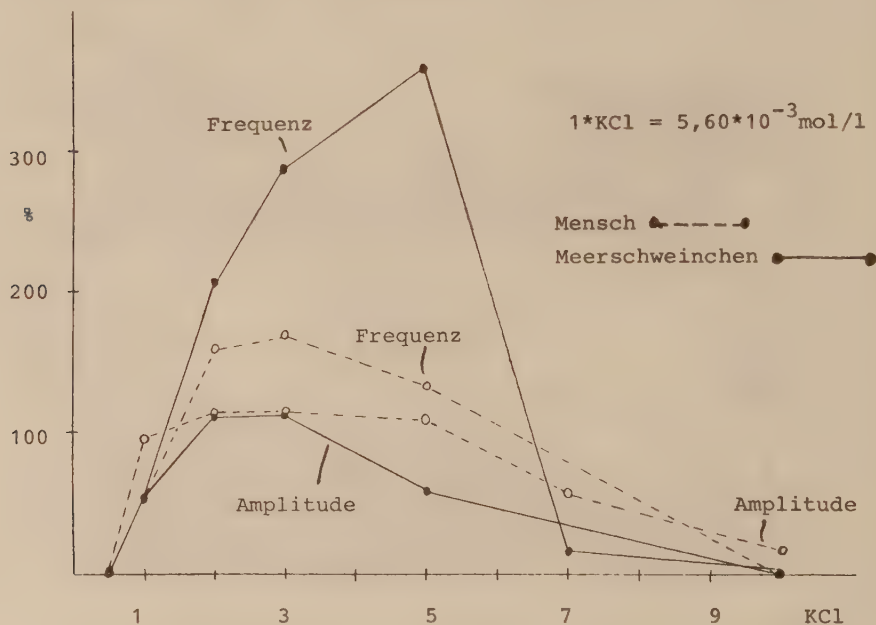


Abb. 24: Prozentuale Änderung (Ausgangswert = 100%) von Frequenz und Amplitude durch schrittweise Erhöhung von [KCl] beim Harnleiter des Menschen (n=4) und des Meerschweinchens (n=5)

1.4.2 EINFLUSS VON CALCIUM

Eine Erhöhung von $[\text{CaCl}_2]$ in der Nährlösung auf das 1,5fache bewirkt beim Harnleiter des Meerschweinchens eine Frequenzabnahme und Amplitudenzunahme. Eine Erhöhung auf die doppelte Konzentration hat einen hemmenden Effekt auf Frequenz und Amplitude und eine Steigerung auf das 2,25fache bewirkt eine weitere Verminderung von Frequenz und Amplitude bis zur vollständigen Hemmung der spontanen Aktivität (Abb. 25a₁).

Eine Erniedrigung von $[\text{CaCl}_2]$ bis auf 0,5 führt zu einer Kontraktionsamplituden- und Frequenzverkleinerung. Bei einer Konzentration von 0,25 verschwindet die phasische Aktivität vollständig (Abb. 25a₂).

Abb. 25b zeigt ein Präparat, dessen spontane phasische Aktivität durch CaCl_2 -Entzug verschwunden ist. Bei einer Erhöhung der Konzentration auf 0,5 erscheint die spontane

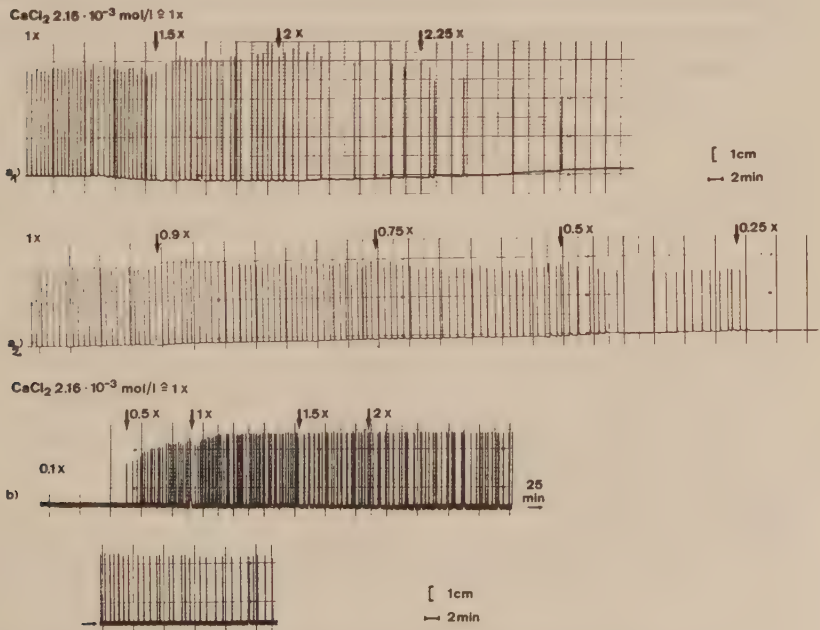


Abb. 25: Einfluß von $[\text{CaCl}_2]$ auf die spontane mechanische Aktivität des Harnleiters des Meerschweinchens

phasische Aktivität wieder. Durch eine Konzentration von 1^* (Konzentration wie in normaler McEwen-Lösung) tritt eine Vergrößerung der Amplituden auf, die dann auch bei weiterer Konzentrationserhöhung auf 1,5 und 2 gleich groß bleiben. Ab einer Konzentration von 1,5 nimmt die Frequenz ab.

Beim menschlichen Ureter (Abb. 23b) verschwindet in CaCl_2 -freier Lösung (KCl und andere Konzentrationen beibehalten) die phasische Aktivität. Bei Zugabe von $0,1^*$, 1^* , und nach mehr als 40 min von 2^* tritt noch keine Aktivität auf. Erst durch Erhöhung von [KCl] auf 2 bis 3^* erscheint die Aktivität, wobei man oft neben den einzelnen Kontraktionen auch Burst-artige Kontraktionen beobachtet. Nach Gabe von MgSO_4 (1^* , wie in Krebslösung) wird die mechanische Aktivität völlig geblockt (Abb. 23a und b). Bei Auswaschen über mehr als 1 h kommt keine Aktivität vor (Abb. 23b). Durch Gabe von 2^*CaCl_2 tritt bei einigen Präparaten interessanterweise eine regelmäßige mechanische Burst-artige Aktivität auf.

In Abb. 26 wird die prozentuale Änderung von Frequenz und Amplitude des Harnleiters des Menschen und des Meerschweinchens durch schrittweise Erhöhung von $[\text{CaCl}_2]$ gezeigt.

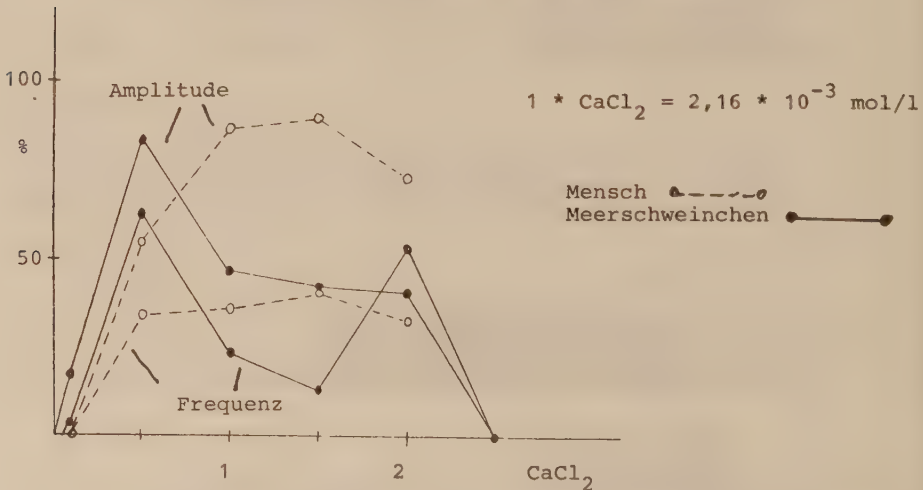


Abb. 26: Prozentuale Änderung (Ausgangswert = 100%) von Frequenz und Amplitude des Harnleiters des Menschen (n=4) und des Meerschweinchens (n=5) durch schrittweise Erhöhung von $[\text{CaCl}_2]$ (s.a. Anhang, Tab. 6)

1.4.3 EINFLUSS VON BARIUM

Barium wird in der experimentellen Pharmakologie verwendet, um den Tonus der glatten Muskulatur zu erhöhen. Außerdem wirkt es auch auf das kardiovaskuläre System, die Skelettmuskulatur und das Nervensystem. Barium soll (bedingt durch die nahe chemische Verwandtschaft mit Calcium) selektiv auf die Calcium-Kanäle wirken. Barium kann Calcium bei neurosekretorischen Prozessen substituieren: Freisetzung von Acetylcholin aus cholinergen Nerven und von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark (Roza und Berman 1977 [129]).

BaCl_2 ruft ähnlich wie Tetraäthylammonium (s. Ergeb. 4.5) beim Ureter des Meerschweinchens ab einer Konzentration von $1,08 \cdot 10^{-3}$ mol/l eine Transformation der mechanischen Spike in eine Burst-artige Aktivität hervor, mit langdauernden tonischen Kontraktionen, Überlagert von kleinen phasischen Kontraktionen. Bei einigen Präparaten zeigen die Bursts wesentlich höhere Kontraktionsamplituden als die Amplituden vor der Gabe von BaCl_2 . In höherer Dosierung (ab $4,32 \cdot 10^{-3}$ mol/l) wird die mechanische Spike wieder in eine Burst-Aktivität umgewandelt, wobei die Spikes ungleichmäßiger werden und die Amplitude mit steigender Konzentration abnimmt, bis bei $8,64 \cdot 10^{-3}$ mol/l die spontane mechanische Aktivität völlig verschwindet. Dies ist durch Auswaschen nicht reversibel (n=6).

1.4.4 EINFLUSS VON MAGNESIUM

McEwen-Lösung ist MgCl_2 -frei. Eine Zugabe von MgCl_2 in Konzentrationen von 0,5 bis $1 \cdot \text{MgCl}_2$ (wie in modifizierter Krebs-Lösung; eine Konzentration von $1,2 \cdot 10^{-3}$ mol/l wird als $1 \cdot \text{MgCl}_2$ bezeichnet) bewirkt eine ständige Abnahme der Frequenz bei konstanter Amplitude. Eine weitere Erhöhung auf $1,25 \cdot$ läßt auch die Frequenz stark abfallen. Bei $1,5 \cdot \text{MgCl}_2$ hört die spontane mechanische Aktivität fast vollständig auf (Abb. 27).

Abb. 28 zeigt die prozentuale Hemmung von Frequenz und Amplitude des Harnleiters des Meerschweinchens durch schrittweise Zugabe von MgCl_2 (s.a. Anhang, Tab. 8).

$\text{MgCl}_2 \cdot 1,2 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l} \pm 1x$

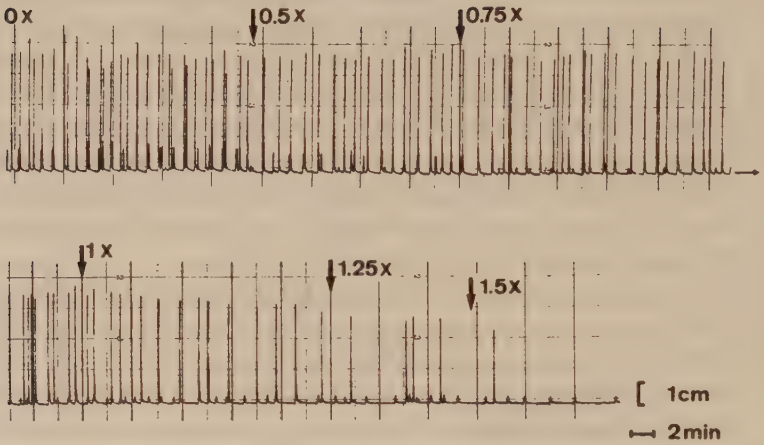


Abb. 27: Einfluß von $[\text{MgCl}_2]$ auf die spontane mechanische Aktivität des Harnleiters des Meerschweinchens

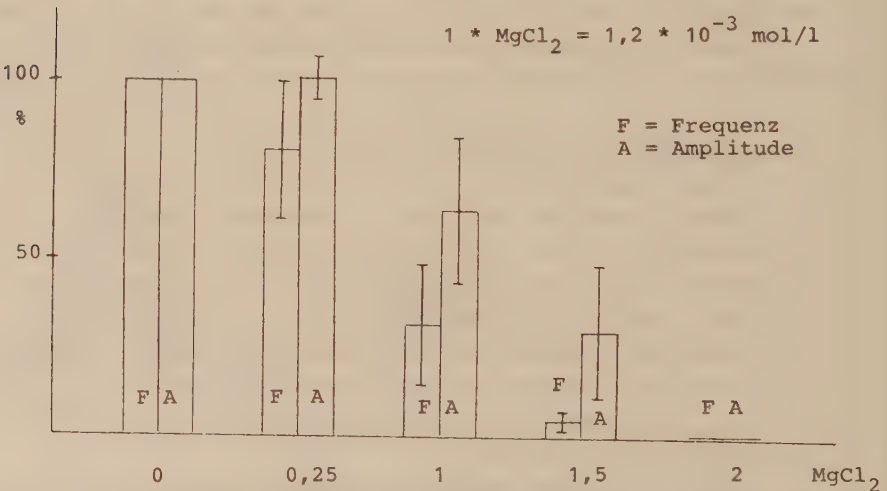


Abb. 28: Prozentuale Hemmung von Frequenz und Amplitude des Harnleiters des Meerschweinchens durch schrittweise Zugabe von MgCl_2 (n=6)

MgSO_4 bewirkt beim Harnleiter des Menschen und des Meerschweinchens bereits in einer Konzentration von $1,2 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$ (einer Konzentration, die der normalen Krebslösung entspricht) eine irreversible Hemmung der spontanen mechanischen Aktivität. Allgemein kann gesagt werden, daß die spontane mechanische Aktivität des Ureters sowohl des Menschen als auch des Meerschweinchens stärker gehemmt wird als die des Nierenbeckens.

1.4.5 EINFLUSS VON NATRIUM

Eine Verminderung von $[\text{NaCl}]$ von 1 auf 0,5 (isoosmotischer Austausch gegen Saccharose) führt zu einer Frequenzzunahme der spontanen phasischen Harnleiterkontraktionen und zu einer kontinuierlichen Amplitudenabnahme. Wird die Natrium-Konzentration auf Null reduziert hört die Spontanaktivität völlig auf (Abb. 29).

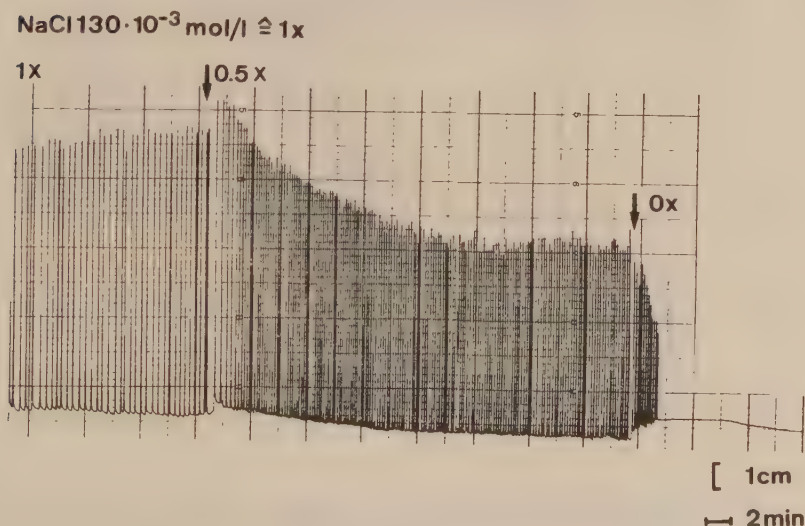


Abb. 29: Einfluß von $[\text{NaCl}]$ auf die spontane mechanische Aktivität des Harnleiters des Meerschweinchens

1.4.6 EINFLUSS DES KALIUM/CALCIUM-VERHÄLTNISSES

Eine Steigerung von $[KCl]$ wirkt auf die Spontanaktivität anregend, während ein KCl -Entzug und sowohl eine $CaCl_2$ -Erhöhung als auch eine $CaCl_2$ -Verminderung einen hemmenden Effekt zeigen.

Es soll nun geklärt werden, ob auch eine Veränderung des relativen $KCl/CaCl_2$ -Verhältnisses diese Effekte hervorruft.

Zunächst wurde die absolute Konzentration von KCl und $CaCl_2$ schrittweise so erhöht, daß immer ein relatives Verhältnis von 2:1 bzw. 1:1 eingehalten wurde. Dabei zeigt sich, daß bei einem $KCl/CaCl_2$ -Verhältnis von 2:1 die Fre-

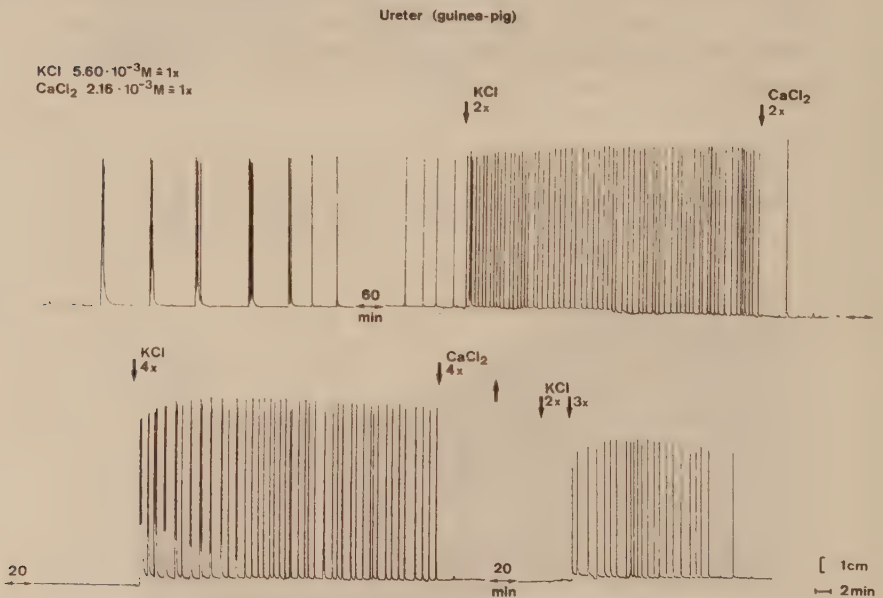


Abb. 30: Einfluß des relativen $KCl/CaCl_2$ -Verhältnisses auf die spontane mechanische Aktivität des Harnleiters des Meerschweinchens

quenz stark ansteigt (Abb. 30, 31a). Bei einem Verhältnis von 2:2 sinkt die Frequenz stark ab (Abb. 31a) oder hört ganz auf (Abb. 30). Eine Erhöhung von $[KCl]$ auf ein Verhältnis von 4:2 bewirkt wieder eine starke Frequenzerhöhung und bei einem Verhältnis von 4:4 nimmt die Aktivität wieder stark ab (Abb. 31a) oder wird ausgelöscht (Abb. 30).

Bei weiteren Untersuchungen wurde das $KCl/CaCl_2$ -Verhältnis schrittweise verringert. Wie aus Abb. 31b ersichtlich, zeigt ein Verhältnis von 1:0,5 ($\hat{=}$ KCl -Überschuß) wieder eine Frequenzsteigerung, aber eine Amplitudenabnahme. Ein Verhältnis von 0,5:0,5 ($\hat{=}$ Ausgleich des Verhältnisses) bewirkt eine Frequenz- und weitere Amplitudenabnahme.

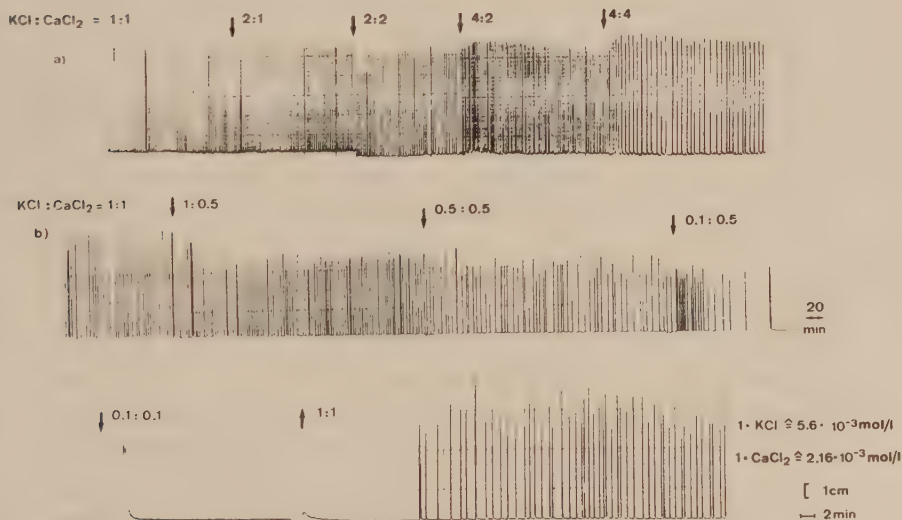


Abb. 31: Einfluß des relativen $KCl/CaCl_2$ -Verhältnisses auf die spontane mechanische Aktivität des Harnleiters des Meerschweinchens

Bei nochmaliger Verminderung von $[KCl]$ und $[CaCl_2]$ hört die spontane mechanische Aktivität allmählich auf, erscheint aber bei einem Verhältnis von 1:1 ($\hat{=}$ normaler McEwen-Lösung) wieder.

Abb. 32 demonstriert die prozentuale Änderung von Frequenz und Amplitude durch verschiedene $KCl/CaCl_2$ -Verhältnisse beim Harnleiter des Meerschweinchens ($n=12$) (s.a. Anhang, Tab. 10).

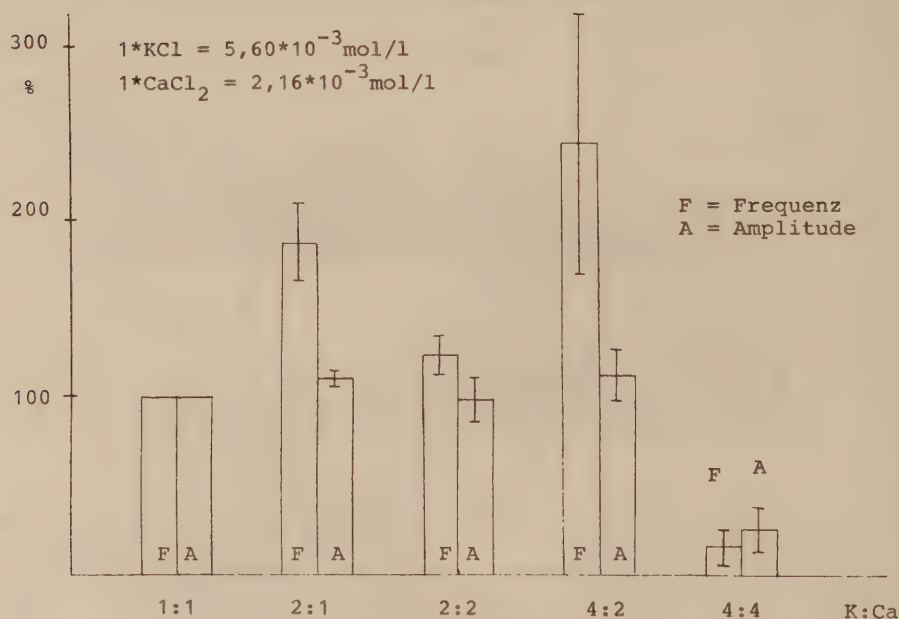


Abb. 32: Prozentuale Änderung von Frequenz und Amplitude durch verschiedene $KCl/CaCl_2$ -Verhältnisse beim Harnleiter des Meerschweinchens ($n=12$)

2 SPONTANE ELEKTRISCHE AKTIVITÄT VON EINZELNEN URETERZELLEN UND IHRE IONALE BEEINFLUSSBARKEIT

Es wurde versucht, elektrische Ableitungen von einzelnen Ureterzellen des Meerschweinchens zu erzielen, wobei teilweise gemeinsame Versuche mit B. Rattel und D. Martin durchgeführt wurden (Neu et al. 1984b [114]; Michailov et al. 1984b [96]). Folgendes wurde untersucht:

- 2.1 Verschiedene Aktivitätsmuster, verschiedene Frequenzen und Formen
- 2.2 Der Einfluß von KCl
- 2.3 Der Einfluß von CaCl_2
- 2.4 Der Einfluß von MgCl_2
- 2.5 Das KCl/ CaCl_2 -Verhältnis.

Diese Versuche geben tiefere Einblicke in die ionalen Vorgänge bei einzelnen Effektorzellen des Harnleiters, die in engem Zusammenhang mit der mechanischen Aktivität stehen, bzw. über die elektromechanische Kopplung die mechanische Aktivität gestalten.

Intrazelluläre Versuche mit menschlichem Nierenbecken und Harnleiter sind besonders diffizil und bisher in der vorliegenden Literatur nicht beschrieben. Es liegen beim menschlichen Ureter und Nierenbecken völlig andere Größenverhältnisse vor, z.B. können nur kleine Streifen von 7-20 mm Länge verwendet werden, die glattem Muskelbündel sind durch viel Bindegewebe voneinander getrennt (Gosling 1983 [52]) (Abb. 1 und 2), etc.

Es gelangen in Zusammenarbeit mit Michailov, Grindler-Greimel, Prechter und Rattel (Michailov et al. 1984b; Neu et al. 1984b; Rattel et al. 1985 [96, 114, 124]) einige Ableitungen der spontanen elektrischen Aktivität von menschlichen Pyelon- und Ureterpräparaten. Abb. 33 zeigt erste Versuche, wobei beim Pyelon die elektrische Spontanaktivität gezeigt wird und beim Ureter die elektrische und mechanische, die z.T. synchron verlaufen. Es konnte aber noch keine längerfristige Registrierung erzielt werden. Deshalb werden in diesem Kapitel ausschließlich Versuche mit Pyeloureterpräparaten des Meerschweinchens demonstriert.

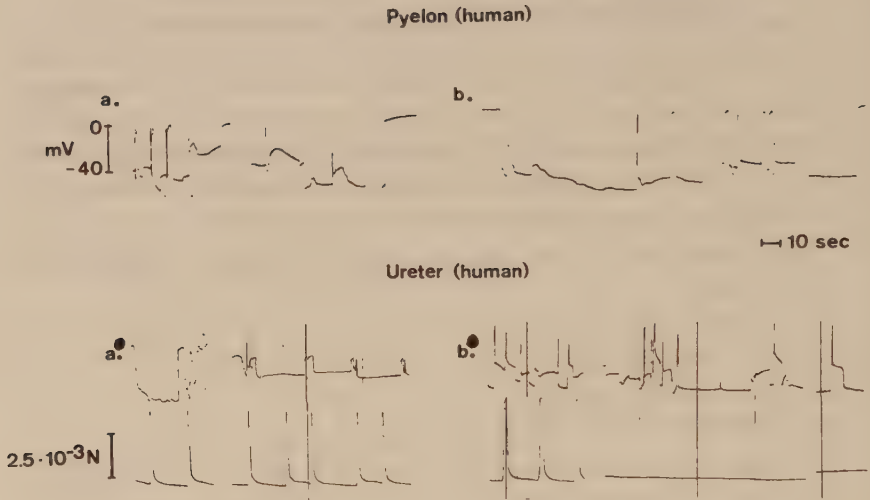


Abb. 33: Intrazelluläre Ableitungen von menschlichen Pylon- (a und b, oben) und Ureterpräparaten (a. und b., unten): es wurden Burst-Plateau-artige Aktionspotentiale beobachtet

2.1 ZUR SPONTANEN ELEKTRISCHEN AKTIVITÄT DES ISOLIERTEN PYELOURETERS DES MEERSCHWEINCHENS

Es wurde zunächst die spontane elektrische Anfangsaktivität mehrerer Präparate miteinander verglichen. Dabei zeigt sich, daß sich die Aktivitäten der Präparate sowohl in ihrer Frequenz (Abb. 34a-e) als auch in ihrer Form (Abb. 34f-p) unterscheiden.

Die Frequenzen kann man weiter unterteilen in:

- schnell (20-25/min; Abb. 34a) mit Auftreten von Spike-artigen Aktivitäten
- mittelschnell (10-15/min; Abb. 34b) mit Auftreten von Spike- und Burst-artigen Aktivitäten

Pyeloureter (guinea-pig)

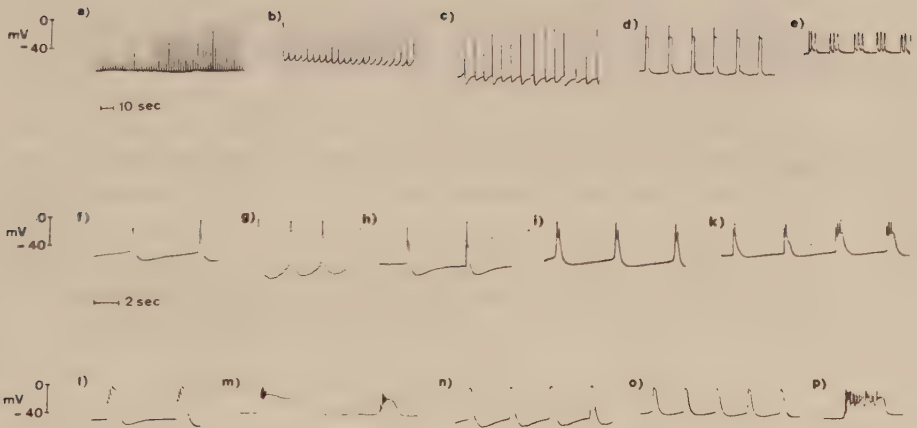


Abb. 34: Unterschiedliche Frequenzen (a-e) und Formen (f-p) der spontanen elektrischen Anfangsaktivität des Pyeloureters des Meerschweinchens

- langsam (4-10/min; Abb. 34c und d) mit Auftreten von Spike- und Burst-artigen Aktivitäten.
- Selten traten rhythmische Anfangsaktivitäten auf (Abb. 34e). Die Formen der Aktivitätsmuster kann man in fünf Gruppen unterteilen (n=63):
- in eine Spike-artige Anfangsaktivität (Abb. 34f und g; 17,2% der Präparate)
 - in eine Burst-artige Anfangsaktivität
 - mit überlagernden Spikes ohne Plateauphase (Abb. 34h und k; 45,3%)
 - mit überlagernden Spikes mit Plateauphase (Abb. 34l und m; 9,4%)

- oder mit einem Aufstrich und Plateauphase (Abb. 34d)
- nur mit Plateauphase (Abb. 34n und o; 23,4%)
- mit vielen überlagernden Spikes während langer Plateauphasen (Abb. 34p; 4,7%).

Unter Bursts versteht man in Salven abgefeuerte Aktionspotentiale, denen sich keine oder eine verschieden lange Depolarisationsphase anschließt.

2.2 EINFLUSS VON KALIUM AUF DIE ELEKTRISCHE SPONTAN-AKTIVITÄT DES PYELOURETERS

Eine Spike-artige Anfangsaktivität wird bei Erhöhung von $[KCl]$ in eine Burst-artige Aktivität umgewandelt, während eine Burst-artige Anfangsaktivität nur modifiziert wird.

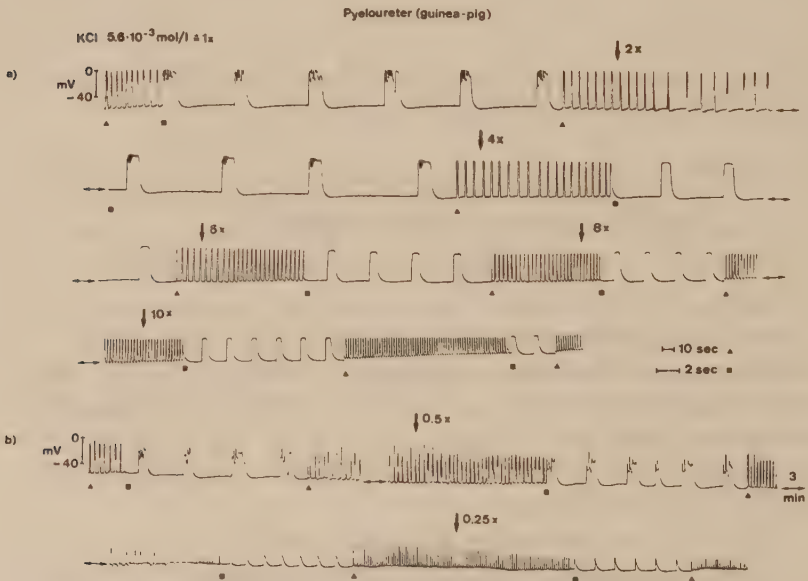


Abb. 35: Einfluß von $[KCl]$ auf die elektrische Spontanaktivität des Pyeloureters

Abb. 35a zeigt ein Präparat mit einer Burst-artigen Anfangsaktivität. Die Dauer der Bursts nimmt bis zur 4fachen KCl-Konzentration zu. Bei einer weiteren Erhöhung von [KCl] auf das 10fache fällt sie langsam wieder ab. Die überlagerten Spikes werden ab der 4fachen KCl-Konzentration gedämpft.

Durch Erniedrigung von [KCl] bleibt die Form einer Spike-artigen Anfangsaktivität konstant. Eine Burst-artige Anfangsaktivität wandelt sich bei Reduzierung von [KCl] auf die Hälfte des Ausgangswertes in eine Spike-artige Aktivität um (Abb. 35b). Es ist eine kontinuierliche Abnahme der Frequenz zu beobachten.

2.3 EINFLUSS VON CALCIUM AUF DIE ELEKTRISCHE SPONTANAKTIVITÄT DES PYELOURETERS

Eine Erhöhung von $[\text{CaCl}_2]$ bewirkt bei einer Spike-ar-



Abb. 36: Einfluß von $[\text{CaCl}_2]$ auf die elektrische Spontanaktivität des Pyeloureters

tigen Anfangsaktivität keine Formveränderung. Es kommt aber zu einem starken Absinken der Frequenz. Eine Burst-artige Anfangsaktivität wird durch Verdoppelung der CaCl_2 -Menge in eine Spike-artige Aktivität umgewandelt (Abb. 36a). Durch Auswaschen treten wieder Bursts auf.

Durch einen verminderten CaCl_2 -Gehalt von 0,5 in der physiologischen Lösung wandelt sich eine Spike-artige Anfangsaktivität in eine Burst-artige Aktivität um (Abb. 36b). Durch eine weitere Reduktion auf 1/10 kommt es zum Sistieren der Aktivität. Eine Erhöhung auf $0,25 \cdot \text{CaCl}_2$ bewirkt in diesem Fall eine starke Rhythmisierung. Es sind Gruppen von Spikes, gefolgt von einem Burst mit anschließender Pause zu beobachten.

Bei einer Burst-artigen Anfangsaktivität werden durch CaCl_2 -Entzug die überlagernden Spikes gedämpft. Die Burst-Dauer nimmt durch halbiertem CaCl_2 -Gehalt zunächst zu, durch weiteren Entzug aber wieder ab.

2.4 EINFLUSS VON MAGNESIUM AUF DIE ELEKTRISCHE SPONTANAKTIVITÄT DES PYELOURETERS

Die Zugabe von MgCl_2 ($1,2 \cdot 10^{-3}$ mol/l, wie in der modifizierten Krebs-Lösung $\hat{=}$ 1*) bzw. MgSO_4 ($2,4 \cdot 10^{-3}$ mol/l $\hat{=}$ 1*, wie in Krebs-Ringer) verändert die Form der Aktionspotentiale nicht (Abb. 37). Die Frequenz der elektrischen Spontanaktivität nimmt jedoch stark ab und erlischt durch MgCl_2 bei einer Konzentration von $7,2 \cdot 10^{-3}$ mol/l, durch MgSO_4 bereits bei einer Konzentration von $2,4 \cdot 10^{-3}$ mol/l.

2.5 EINFLUSS VON DES RELATIVEN KALIUM/CALCIUM-VERHÄLTNISSES AUF DIE ELEKTRISCHE SPONTANAKTIVITÄT DES PYELOURETERS

Wie sich gezeigt hat, wirkt - wie bei der mechanischen Spontanaktivität - eine Steigerung von $[\text{KCl}]$ auf die elektrische Spontanaktivität anregend, während KCl -Entzug und sowohl eine CaCl_2 -Erhöhung als auch eine CaCl_2 -Verminderung einen hemmenden Effekt zeigen.

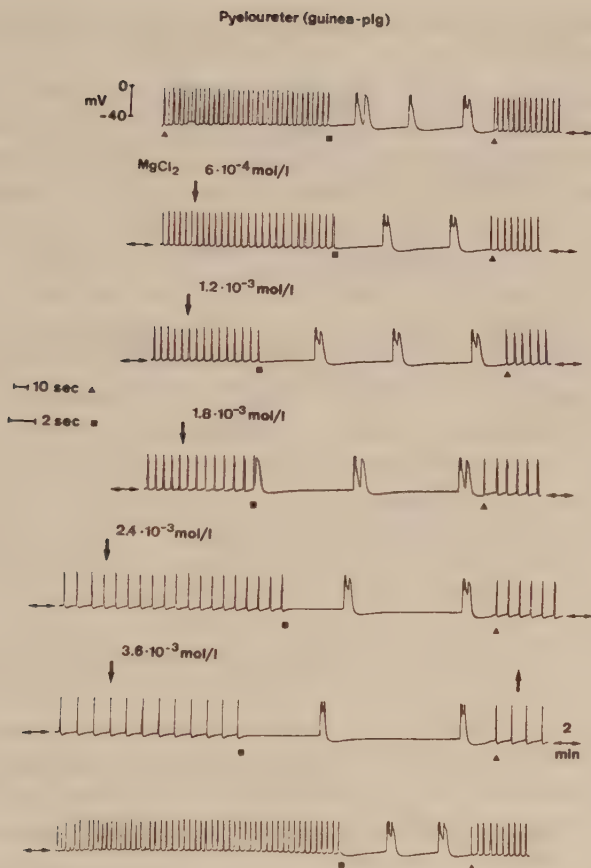


Abb. 37: Einfluß von $[\text{MgSO}_4]$ auf die elektrische Spontanaktivität des Pyeloureters

Eine Erhöhung von $[\text{KCl}]$ oder eine Reduktion von $[\text{CaCl}_2]$ bewirkt eine Umwandlung von Spikes in Bursts, während KCl -Entzug oder CaCl_2 -Erhöhung eine Umwandlung von Bursts in Spikes hervorruft.

Es wurde nun untersucht, ob auch eine Veränderung des relativen KCl/CaCl_2 -Verhältnisse diese Veränderungen hervorruft. Es wurde dabei ein relatives K/CaCl_2 -Verhältnis von 2:1 bzw. 1:1 eingehalten.



Abb. 38: Einfluß des relativen KCl/CaCl₂-Verhältnisses auf die elektrische Spontanaktivität des Pyeloureters

Wird [KCl] verdoppelt, so daß ein Verhältnis von KCl/CaCl₂ von 2:1 entsteht, wird eine Spike-artige Aktivität in eine Burst-artige Aktivität umgewandelt (Abb. 38a). Eine Erhöhung von CaCl₂ auf das Doppelte ($\hat{=}$ 2:2 $\hat{=}$ Ausgleich des Verhältnisses) bewirkt eine Rückverwandlung in eine Spike-Aktivität. Ein KCl/CaCl₂-Verhältnis von 4:2 zeigt wieder Burst-Aktivität und ein Verhältnis von 4:4 wieder Spike-Aktivität.

Durch eine Reduktion von CaCl₂ auf ein KCl/CaCl₂-Verhältnis von 1:0,5 wird eine Spike-Aktivität in eine Burst-aktivität umgewandelt (Abb. 38b). Bei einer Reduktion von KCl auf ein Verhältnis von 0,5:0,5 (Ausgleich des Verhältnisses) tritt wieder eine Spike-Aktivität auf. Ein Verhältnis von 0,5:0,25 bewirkt wieder, bei starker Frequenzerniedrigung, eine Burst-Aktivität.

3 ELEKTROINDUZIERTE REAKTIONEN BEI PYELOURETERPRÄPARATEN

Wie in der Einleitung geschildert wurde, lassen sich isolierte Präparate aus Ductus deferens und Detrusor vesicae von Mensch und Meerschweinchen elektrisch stimulieren. Dabei wurde jedoch der Einfluß auf die phasische Aktivität nicht untersucht, sondern es wurde die einzelne kontraktile Reaktion beobachtet. Es wurde nun bei Pyeloureterpräparaten eine Versuchsserie durchgeführt, die besonders den Einfluß der Elektrostimulation nicht nur auf Tonus, sondern vorwiegend auf die spontane phasische Aktivität geprüft hat. Dabei wurden elektrische Impulse mit verschiedenen Frequenzen und Impulsdauer bei gleicher Seriadauer in regelmäßigen Abständen gegeben. Die Veränderung von Tonus, Frequenz und Amplitude der spontanen Aktivität wurde besonders beobachtet. Wie bereits demonstriert, zeigen Pyeloureterpräparate strenge rhythmische Kontraktionen, die in verschiedenen Aktivitätsmustern variieren. Durch Elektrostimulation mit verschiedenen Frequenzen und verschiedener Impulsdauer wurde versucht, die elektrischen Rhythmen der Zellverbände zu beeinflussen und damit mögliche Aussagen über die molekularphysiologische Basis der Rhythmogenie, insbesondere eine mögliche Hemmung und Verstärkung der sogenannten "Ionenpumpen" zu erzielen.

3.1 ELEKTROSTIMULATION DES MENSCHLICHEN PYELONS

Beim menschlichen Nierenbecken ruft die Elektrostimulation mit 10 Hz, 0,3 ms, 3 s eine Hemmung der Kontraktionsamplituden hervor, die von einem sehr schwachen Anstieg des Basaltonus begleitet wurde. Bei 100 Hz dagegen wird ein sehr starker Tonusanstieg registriert. Die beiden Phänomene sind abhängig von der elektrischen Spannung (Abb. 39, 2. Reihe).

Als Vergleich wird ein elektrischer Reiz mit sehr kurzer Impulsdauer (0,03 ms) verwendet: in diesem Fall fehlt bei 10 Hz der hemmende Effekt bzw. ist die Reaktion ähnlich wie bei Stimulation mit 100 Hz (Abb. 39, 1. Reihe).

Durch eine Impulsdauer von 0,5 ms werden ähnliche Reak-

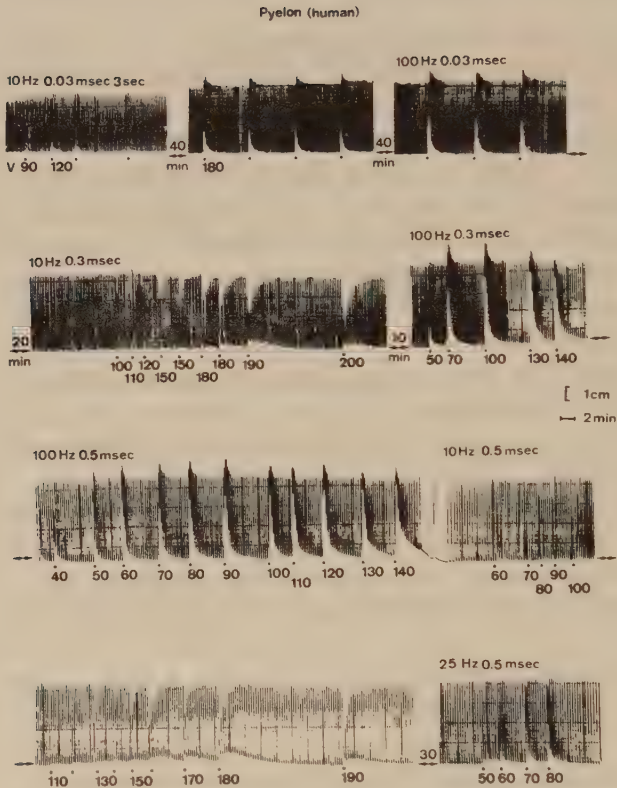


Abb. 39: Elektrostimulation des menschlichen Nierenbeckens mit 10 und 100 Hz und verschiedenen Impulsbreiten

tionen nach Elektrostimulation mit 10 Hz und 100 Hz, 0,3 ms, 3 s beobachtet (Abb. 39, 3. und 4. Reihe). Bei 25 Hz ähnelt die Reaktion der bei 100 Hz (Abb. 39, 4. Reihe).

Eine Elektrostimulation des menschlichen Nierenbeckens mit 10 Hz, 0,1 ms, 3 s bei einer Spannung von 60 V bewirkt eine Hemmung der spontanen mechanischen Aktivität (Abb. 40a).

Die Gabe des Neuroblockers Tetrodotoxin (TTX) beeinflusst die Stimulation nicht; es kommt aber zu einer leichten Frequenzerniedrigung. Beim menschlichen Detrusor vesicae und Ductus deferens dagegen blockt TTX diese Reaktion.

Abb. 40b zeigt noch einmal ein mit 10 Hz, 0,1 ms, 3 s elektrisch stimuliertes Nierenbecken des Menschen. Es zeigt bei 50 V ebenfalls eine Hemmung der Kontraktionsamplituden. Eine Temperatursenkung von 37°C auf 25°C bewirkt eine reversible Tonuserhöhung und Frequenzerniedrigung. Bei 15°C hört die Spontanaktivität völlig auf. Elektrischer Reiz hat keine Wirkung; eine Erhöhung der Reizspannung auf 70 V hat eine tonische Kontraktion zur Folge. Eine Wiedererwärmung auf 37°C bewirkt wieder ein Auftreten der spontanen mechanischen Aktivität.

Durch Stimulation mit 100 Hz, 0,1 ms, 3 s, 20 V kommt es

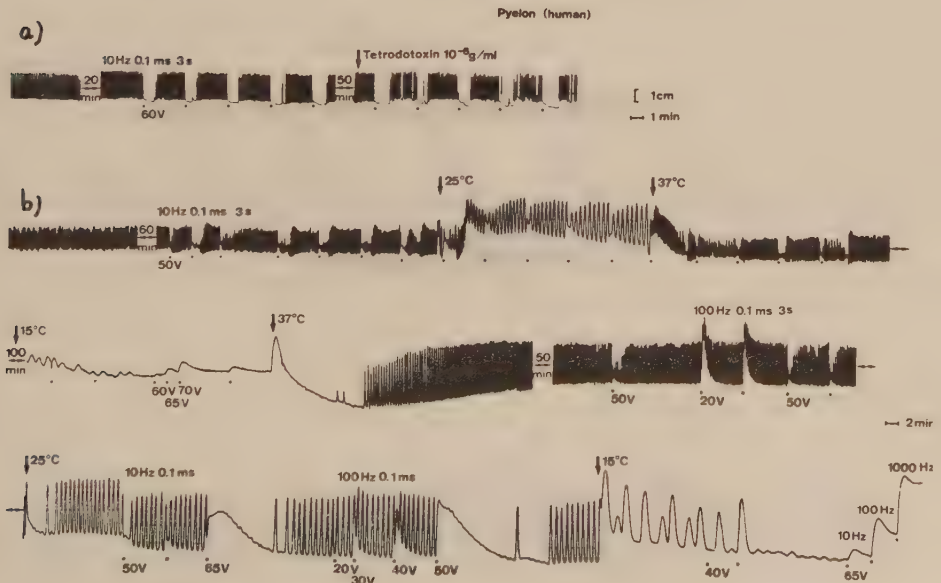


Abb. 40: Elektrostimulation des menschlichen Nierenbeckens mit 10 Hz, 0,1 ms, 3 s. Gabe von TTX 10^{-6} g/ml (a) und Temperatursenkung auf 25 und 15°C (b)

zu einem starken Tonusanstieg, bei einer Reizspannung von 50 V dagegen zu einer Hemmung der Kontraktionsamplituden und nur zu einem leichten Tonusanstieg. Abkühlung auf 25°C führt zu einer Frequenzabnahme. Die Frequenz der Spontanaktivität nimmt bei Temperaturerniedrigung auf 15°C weiter ab und hört dann ganz auf.

Abb. 41 zeigt ein Nierenbeckenpräparat des Menschen, das mit 100 Hz, 0,1 ms, 3 s gereizt wurde. Bei einer Spannung von 35 V zeigt sich eine Hemmung der Kontraktionsamplituden und

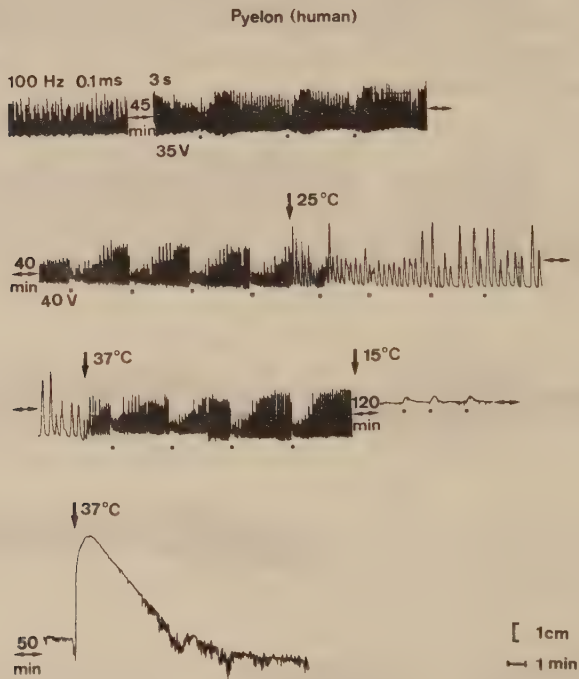


Abb. 41: Elektrostimulation des menschlichen Nierenbeckens mit 100 Hz, 0,1 ms, 3 s und Abkühlung auf 25 und 15°C

eine schwache Erhöhung des Basaltonus. Bei 40 V verstärkt sich dieser Effekt.

Eine Abkühlung von 37°C auf 25°C bewirkt eine reversible Frequenzabnahme und eine Blockade der elektroinduzierten Kontraktionen. Eine Temperatursenkung von 37°C auf 15°C verursacht neben einem Tonusanstieg eine irreversible Blockade der phasischen Aktivität, die elektroinduzierten tonischen Kontraktionen blieben bestehen. Eine Erwärmung auf 37°C bewirkt eine reversible starke Tonuserhöhung. Phasische Aktivität und elektroinduzierte Kontraktionen sistieren weiter.

3.2 ELEKTROSTIMULATION DES PYELONS DES MEERSCHWEINCHENS

Abb. 42 zeigt ein Nierenbecken des Meerschweinchens, das

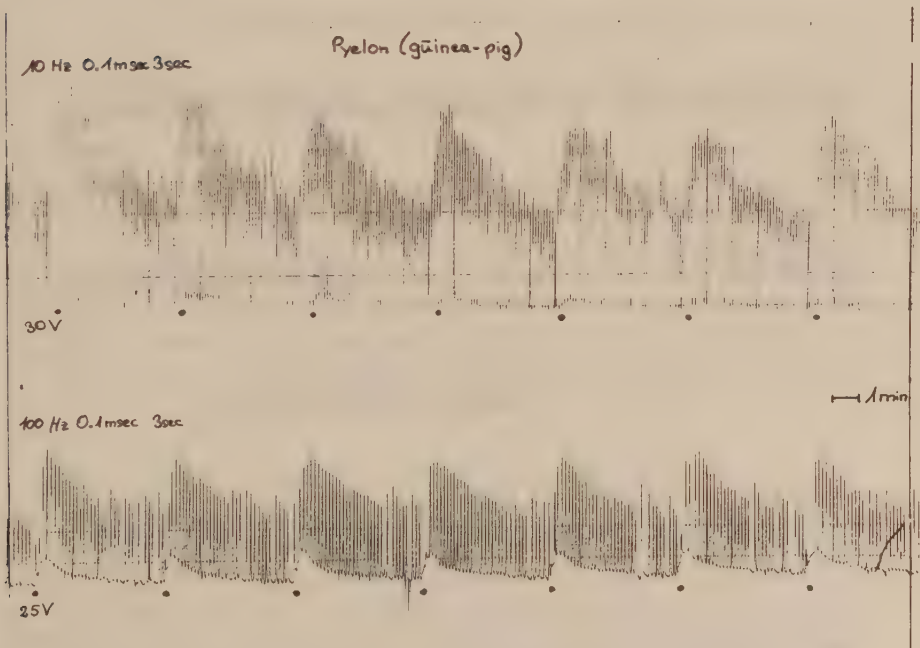


Abb. 42: Elektrostimulation des Nierenbeckens des Meerschweinchens, das zu Vergleichszwecken mit 10 und 100 Hz elektrisch gereizt wurde

zu Vergleichszwecken mit 10 Hz und mit 100 Hz elektrisch gereizt wurde. Eine Elektrostimulation mit 10 Hz bewirkt eine regelmäßige starke, minutenlange Zunahme der Kontraktionsamplituden mit einem kaum merkbaren Tonusanstieg.

Bei 100 Hz, 0,1 ms, 3 s wird eine Basaltonuszunahme registriert ohne sichtbare wesentliche Veränderung der Kontraktionsamplituden - diese Reaktion wird von einer anfänglichen, mehr oder weniger ausgeprägten Hemmung der spontanen Aktivität begleitet.

Eine Abkühlung des Nierenbeckens von 37°C auf 25°C hat eine reversible Blockade der spontanen mechanischen Aktivität zur Folge. Die Kontraktionen durch Elektrostimulation sind nicht mehr sichtbar (Abb. 43, 44), die elektroinduzierten tonischen Kontraktionen bleiben jedoch manchmal bestehen

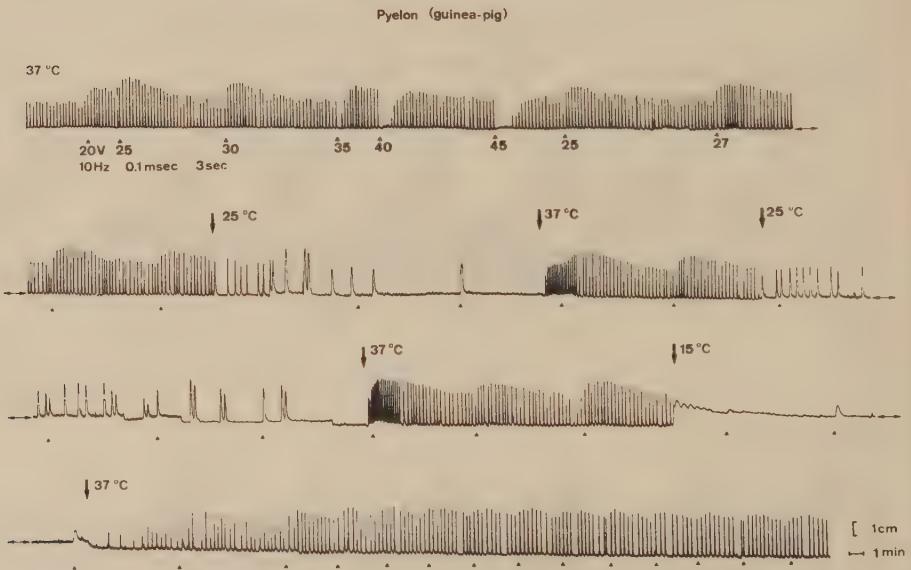


Abb. 43: Elektrostimulation des Nierenbeckens des Meerschweinchens mit 10 Hz und Temperatursenkung auf 25 und 15°C

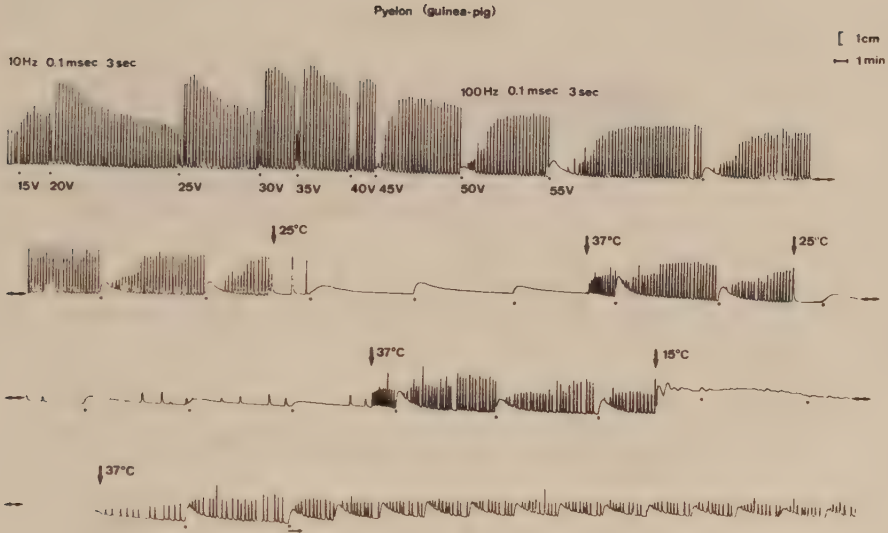


Abb. 44: Elektrostimulation des Nierenbeckens des Meerschweinchens mit 100 Hz und Temperatursenkung auf 25 und 15°C

(Abb. 44). Durch Temperaturerniedrigung von 37°C auf 15°C hört die spontane mechanische Aktivität vollständig auf. Oft kommt es zusätzlich zu einem Anstieg des Basaltonus (Abb. 43 und 44).

3.3 ELEKTROSTIMULATION DES MENSCHLICHEN URETERS

Die Elektrostimulation des menschlichen Harnleiters zeigt zusätzlich zur spontanen mechanischen Aktivität einfache Kontraktionen. Es ist oft schwierig, Kontraktionen durch Elektrostimulation von denen der Spontanaktivität zu unterscheiden. Abb. 58 zeigt ein menschliches Ureterpräparat, das mit 10 Hz, 0,3 ms, 3 s und 30 V elektrisch gereizt wurde. Die Reizamply-

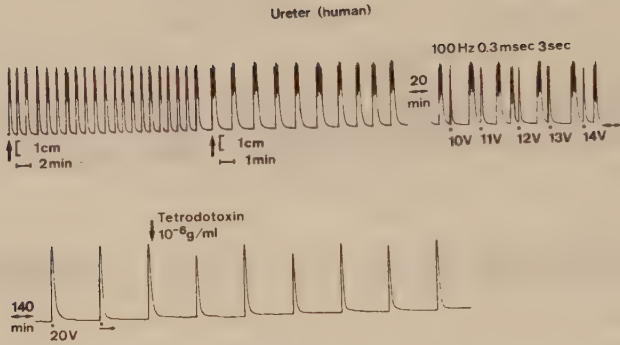


Abb. 45: Elektrostimulation eines menschlichen Harnleiterpräparates mit 100 Hz, 0,3 ms, 3 s und Gabe von TTX 10⁻⁶ g/ml

tuden sind durch Pfeile gekennzeichnet.

Das menschliche Harnleiterpräparat (Abb. 45) zeigt hier Burst-artige Kontraktionen (s.a. Abb. 20f). Eine Elektrostimulation bewirkt zusätzlich zu den Bursts einfache Kontraktionen. Nach 140 min hört die Spontanaktivität des Präparates auf - es sind nur noch die Kontraktionen durch Elektrostimulation vorhanden. Eine Gabe des Neuroblockers Tetrodotoxin (TTX) beeinflusst diese Stimulation mit 100 Hz, 0,3 ms nicht. Im Vergleich dazu blockt TTX beim menschlichen Detrusor vesicae und Ductus deferens diese Reaktion.

Abb. 46a demonstriert ein Präparat, das mit 100 Hz, 3 ms, 3 s stimuliert wurde. Gabe von TTX in einer Konzentration von 10⁻⁶ g/ml hemmt interessanterweise die spontane Aktivität, aber nicht die elektroinduzierten Kontraktionen.

Die Kontraktion nach 10 Hz, 0,1 bis 0,3 ms, 3 s jedoch wird durch TTX reversibel geblockt (Abb. 46b). Eine Temperatursenkung von 37°C auf 25°C verursacht ebenfalls eine Blockade der elektroinduzierten Kontraktionen nach 10 Hz, 0,1 bis 0,3 ms, 3 s (Abb. 46c).

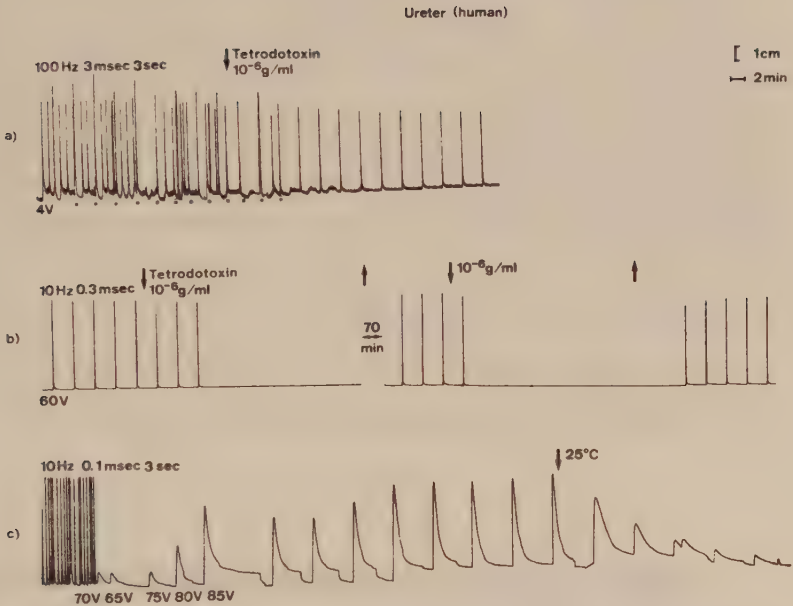


Abb. 46: Gabe von TTX 10^{-6} g/ml und Abkühlung bei verschiedenen Frequenzen und Impulsbreiten des menschlichen Harnleiters

3.4 ELEKTROSTIMULATION DES URETERS DES MEERSCHWEINCHENS

Der elektrisch stimulierte Harnleiter des Meerschwein- chens zeigt wie der menschliche Harnleiter zusätzlich zur spontanen mechanischen Aktivität einfache Kontraktionen, so daß es schwierig ist, Kontraktionen durch Elektrostimulation von denen der Spontanaktivität zu unterscheiden. Abb. 52 demonstriert regelmäßige und gleichmäßige elektroinduzierte Kontraktionen (100 Hz, 1 ms, 3 s, 8 V) eines nicht spontan aktiven Harnleiterpräparates.

4 HORMONELLE UND PHARMAKOLOGISCHE BEEINFLUSSUNG DES PYELOURETERS

Bei einigen Pyeloureterpräparaten wurde der Einfluß von ausgewählten Hormonen und Pharmaka, die teilweise von analytischer, teilweise von klinischer Bedeutung sind, untersucht. Insbesondere sollte geprüft werden, inwieweit die Präparate adrenerge, cholinerge, serotoninerge, histaminerge Rezeptoren besitzen und welche Wirkung einige antispasmotische Medikamente zeigen.

4.1 NEUROBLOCKIERENDE SUBSTANZEN

Tetrodotoxin (TTX) ist die z.Z. wirksamste Substanz, die Aktionspotentiale in erregbaren Nervenzellen hemmen kann.

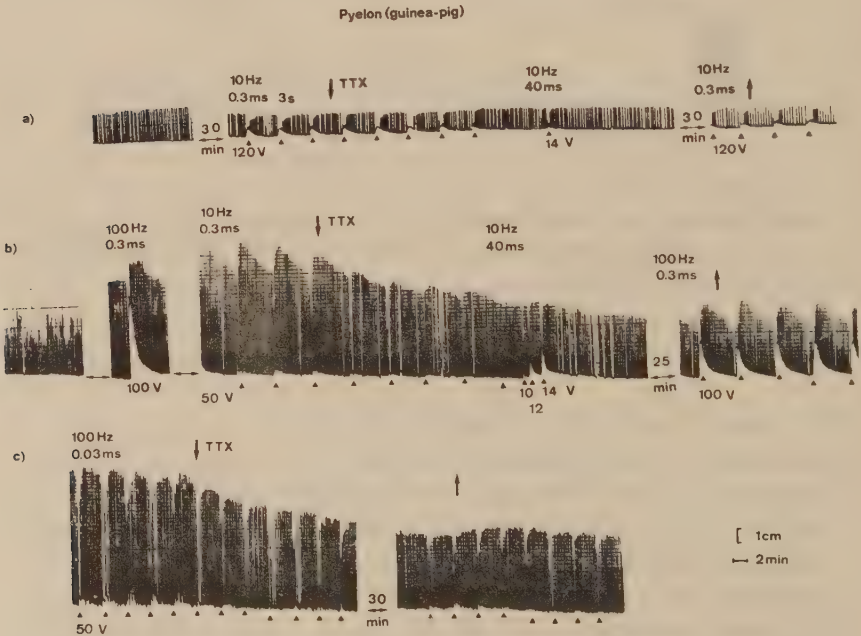


Abb. 47: Gabe von TTX 10^{-6} g/ml bei verschiedenen Frequenzen und Impulsbreiten beim Nierenbecken des Meerschweinchens

Seine Wirkung soll darauf beruhen, daß es spezifisch die Natriumleitfähigkeit der Nervenzellmembran hemmt. Die Wirkung von TTX auf Pyeloureterpräparate wurde im vorigen Kapitel i.a. angegeben (Abb. 40, 45 und 46). Hier wird nur einiges ergänzend berichtet.

Abb. 47a demonstriert ein Pylon des Meerschweinchens, das mit 10 Hz, 0,3 ms elektrisch gereizt wurde. Durch TTX (10^{-6} g/ml) konnte keine sichtbare Änderung der elektroinduzierten hemmenden Aktivität festgestellt werden. Abb. 47b zeigt bei 10 Hz, 0,3 ms (jedoch nicht 100 Hz, 0,3 ms) eine Aufhebung der elektroinduzierten verstärkenden Aktivität. Bei 100 Hz, 0,03 ms zeigt sich wieder eine Amplitudenabnahme, aber kein Effekt auf die elektroinduzierte Reaktion.

Das in der Klinik häufig angewendete Lokalanästhetikum

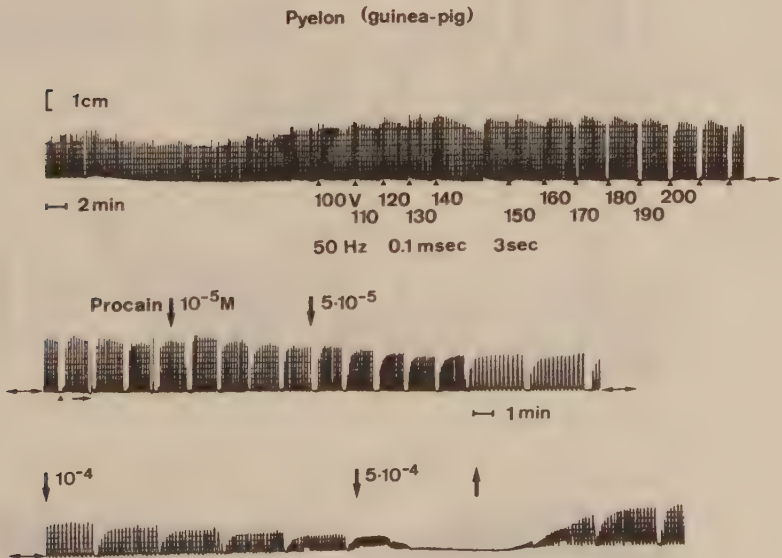


Abb. 48: Wirkung von Procain auf die spontane und elektroinduzierte Reaktion des Pylons des Meerschweinchens

Procaïn soll vor allem den K^+ - und schnellen Ca^{++} -Einstrom in die Muskelzelle und hauptsächlich die Impulsleitung in den Nervenfasern hemmen (Bolton 1979 [12]). An 21 Präparaten wurde der Einfluß von Procaïn auf Pyeloureterpräparate untersucht. Procaïn führt zu einer dosisabhängigen Verminderung der Kontraktionsamplituden und zu einer starken Frequenzerhöhung. Bei einer Dosierung von $5 \cdot 10^{-3}$ mol/l erlischt die Aktivität ganz. Dies ist durch Auswaschen reversibel (Abb. 48) (s.a. Anhang, Tab. 11).

4.2 CHOLINERGE PHARMAKA UND PARASYMPATHOLYTIKA

Acetylcholin zeigte keine eindeutige Wirkung auf die spontane mechanische Aktivität des Meerschweinchenpyeloureters (n=16).

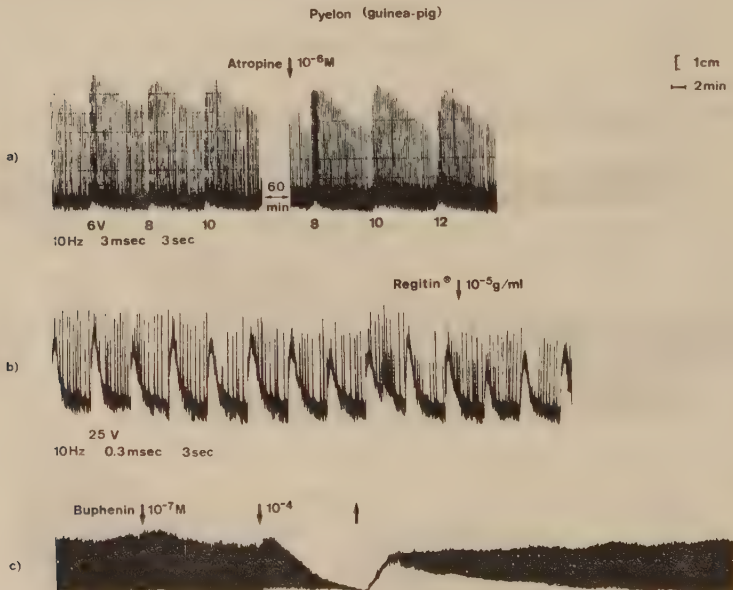


Abb. 49: Wirkung von Atropin, Regitin^R und Buphenin auf die spontane und elektroinduzierte Reaktion des Pyelons des Meerschweinchens

Atropin - kompetitive Hemmung der cholinergen Rezeptoren

Atropin (10^{-6} mol/l) zeigte beim Pyeloureter des Meer-schweinchens weder auf die spontane mechanische Aktivität noch auf die elektroinduzierten Kontraktionen eine eindeutige Wirkung (Abb. 49a) ($n=12$).

Wirkung des Spasmolytikums n-Butylscopolamin (Buscopan^R)

Es konnte keine wesentliche Änderung der spontanen Kon-traktionsamplituden weder des menschlichen Pyelons (Abb. 50) und Ureters (Abb. 56c) ($n=12$) noch des Nierenbeckens und Harnleiters des Meerschweinchens ($n=14$) festgestellt werden.

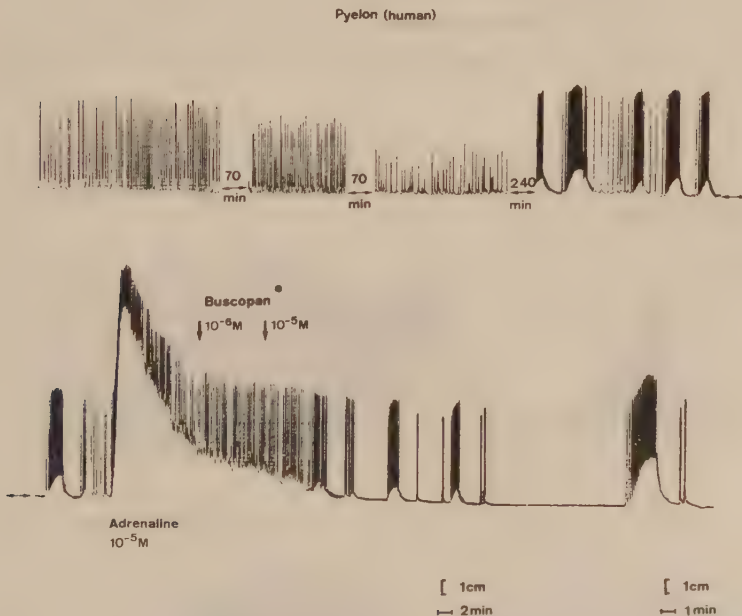


Abb. 50: Wirkung von Adrenalin und Buscopan^R auf die spontane mechanische Aktivität des menschlichen Pyelons

4.3 ADRENERGE PHARMAKA UND SYMPATHOLYTIKA

Adrenalin zeigte keine eindeutige Wirkung auf die spontane mechanische Aktivität des Meerschweinchen-Pyeloureters ($n=14$). Die in Abb. 50 demonstrierte starke Tonuserhöhung durch Adrenalin 10^{-5} mol/l beim Pyelon des Menschen ist nicht aussagekräftig (es existiert nur dieser eine Versuch).

Das α -Sympathomimetikum Phenylephrin (Neo-Synephrin^R) wird vorwiegend zur lokalen Vasokonstriktion bei Konjunktivitis oder Schleimhautabschwellung der Nase benutzt. Es wirkt länger als Adrenalin. Beim Ureter des Meerschweinchens bewirkt es in Konzentrationen von 10^{-9} bis 10^{-4} mol/l eine Frequenz- und Amplitudenzunahme; bei 10^{-3} mol/l bleibt die Größe von Frequenz und Amplitude konstant oder nimmt geringfügig ab ($n=16$).

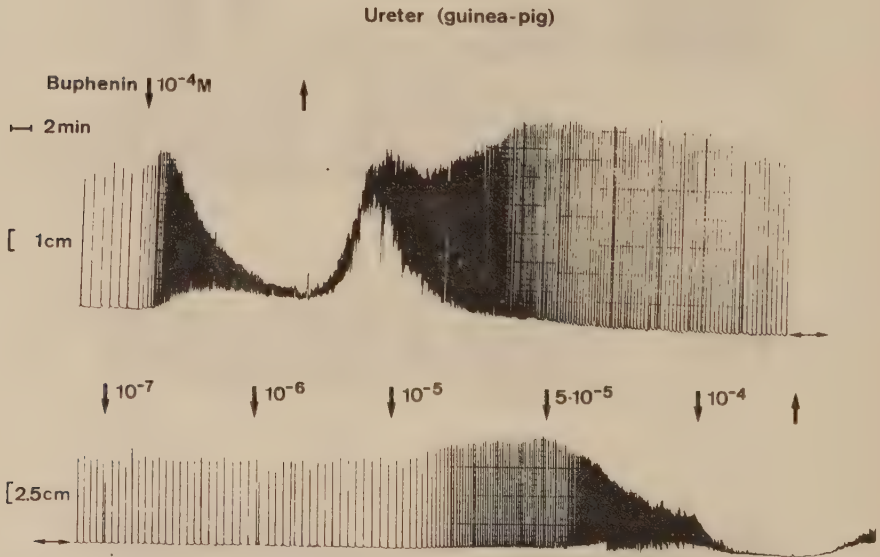


Abb. 51: Wirkung von Buphenin auf die spontane mechanische Aktivität des Ureters des Meerschweinchens

Eine zusätzliche Gabe des α -Blockers Phentolamin (Regitin^R) zeigt in Konzentrationen von 10^{-7} bis 10^{-6} g/ml keine Wirkung auf Frequenz und Amplitude des Ureters des Meerschweinchens. Bei einer Konzentration von 10^{-5} g/ml sinkt die Amplitude sehr stark ab (auf ein Drittel). Die Frequenz bleibt unverändert. Nach 20 min hört die spontane mechanische Aktivität auf. Dies ist durch Auswaschen nur bei Erhöhung von [KCl] auf 3* reversibel (n=18).

Abb. 49b demonstriert eine elektrisch stimulierte (10Hz, 0,3 ms) Pyelon des Meerschweinchens. Regitin^R (10^{-5} g/ml) zeigte weder auf die Spontanaktivität noch auf die elektroinduzierten Reaktionen eine eindeutige Wirkung.

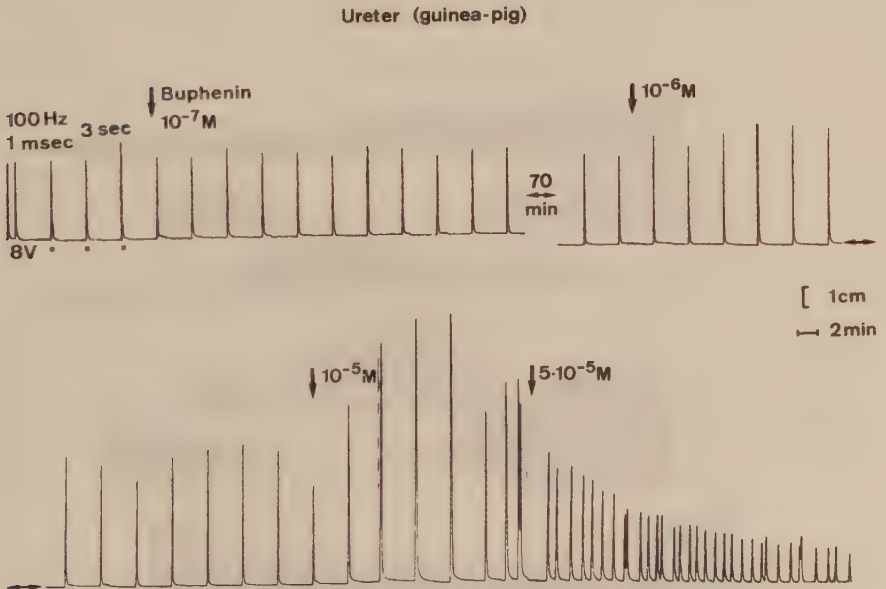


Abb. 52: Wirkung von Buphenin auf ein nicht spontan aktives und elektrisch gereiztes Präparat des Ureters des Meerschweinchens

Das vasodilatatorisch wirkende β -Sympathomimetikum Buphenin (Dilatol^R, Penitardon^R) ruft beim Harnleiter des Meerschweinchens eine starke Frequenzerhöhung hervor. In Konzentrationen von $5 \cdot 10^{-5}$ bis 10^{-4} mol/l hört die spontane mechanische Aktivität auf. Durch Auswaschen kommt es, wie auch beim Nierenbecken des Meerschweinchens (Abb. 49c und 51), zu einem starken minutenlangen Tonusanstieg. Abb. 52 demonstriert eine regelmäßige und gleichmäßige elektroinduzierte Kontraktion eines nicht spontan aktiven Harnleiterpräparates des Meerschweinchens (100 Hz, 1 ms, 3 s). Buphenin zeigt einen stimulierenden Effekt. In höheren Konzentrationen ($5 \cdot 10^{-5}$ mol/l) blockt das Pharmakon diese Reaktion und ruft ferner eine phasische Aktivität hervor.

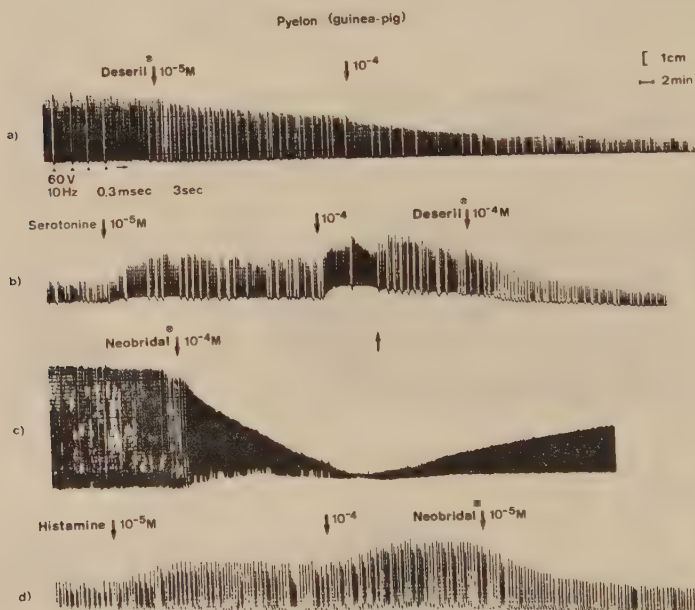


Abb. 53: Wirkung von Deseril, Serotonin, Neobridal und Histamin auf die Spontanaktivität des Pyelons des Meerschweinchens

Das vasodilatatorisch tokolytisch wirkende β_2 -Sympathomimetikum Fenoterol (Berotec^R, Partusisten^R) bewirkte in Konzentrationen von 10^{-12} bis 10^{-6} mol/l beim Harnleiter des Menschen (Abb. 55) und des Meerschweinchens (n=15) nur eine Frequenzabnahme. Auf die Größe der Amplitude und auf den Tonus hatte es keinen Effekt.

Beim Ureter des Meerschweinchens wurde an 11 Präparaten die Wirkung des β -Blockers Propranolol (Dociton^R) untersucht. Bei einer Konzentration von 10^{-5} mol/l steigen Frequenz und Amplitude auf das Doppelte an; bei 10^{-4} mol/l erhöht sich die Frequenz auf das dreifache, die Amplitude jedoch sinkt auf ein Drittel. Bei 10^{-3} mol/l verschwindet die spontane mechanische Aktivität. Dies ist reversibel.

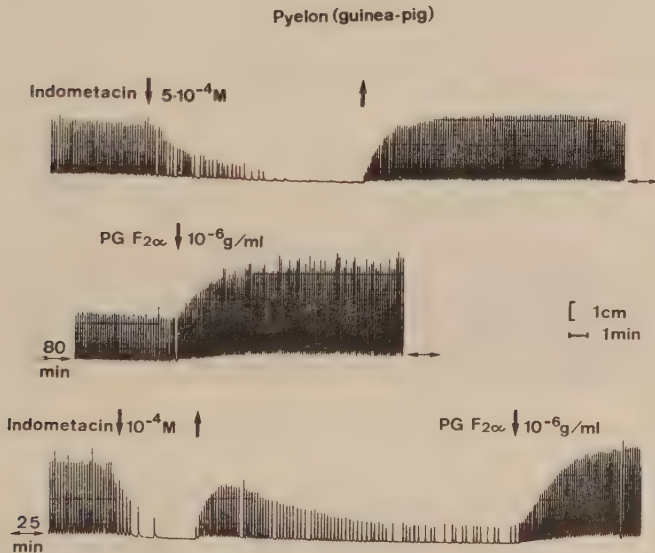


Abb. 54: Wirkung von Indometacin und PG $F_{2\alpha}$ auf die Spontanaktivität des Pyelons des Meerschweinchens

4.4 MEDIATORSTOFFE UND IHRE HEMMER

Histamin und Serotonin

Durch den Mediatorstoff Histamin (10^{-5} /mol/l) kommt es zu einer Verstärkung der Kontraktionsamplituden, die sich bei 10^{-4} mol/l weiter fortsetzt (Abb. 53d).

Der Mediatorstoff Serotonin (10^{-5} mol/l) bewirkt ebenfalls eine Verstärkung der Kontraktionsamplituden. Bei 10^{-4} mol/l tritt zusätzlich eine Frequenzerhöhung ein (Abb. 53b).

Mepyramin (Neobridal^R), ein Histaminantagonist, zeigt einen stark hemmenden Effekt auf die Kontraktionsamplituden. Es kommt außerdem zu einer starken Frequenzerhöhung (Abb. 53c).

Durch Gabe von Methysergid (Deseril^R), einem Serotonin-antagonisten, in Konzentrationen von 10^{-5} bis 10^{-4} mol/l nimmt die Frequenz kontinuierlich ab (Abb. 53a).

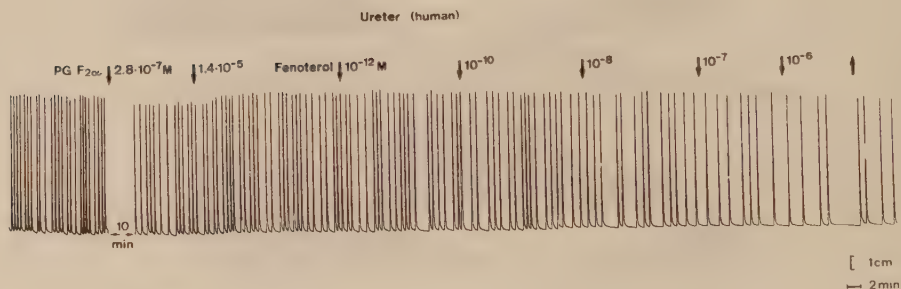


Abb. 55: Wirkung von PG F_{2α} und Fenoterol auf die spontane mechanische Aktivität des menschlichen Ureters

Prostaglandine und Indometazin

Es wurden einige orientierende Versuche über die Wirkung von Prostaglandinen (PG) auf Pyeloureterpräparate durchgeführt. Beim Nierenbecken des Meerschweinchens bewirkt PG F_{2alpha} in Konzentrationen von 10^{-6} g/ml einen verstärkenden Effekt auf Kontraktionsamplituden und Frequenz (Abb. 54). PG E₁ (10^{-6} g/ml) hat einen verstärkenden Effekt auf die Amplitude und einen hemmenden auf die Frequenz.

PG F_{2alpha} zeigt beim menschlichen Harnleiter eine Zunahme (Abb. 55), dagegen PG A₁ eine Hemmung von Kontraktionsamplituden und Frequenz (Abb. 56).

PG A₁ bewirkt beim Harnleiter des Meerschweinchens keine so deutliche Frequenz- und Amplitudenabnahme wie beim Menschen (Abb. 57).

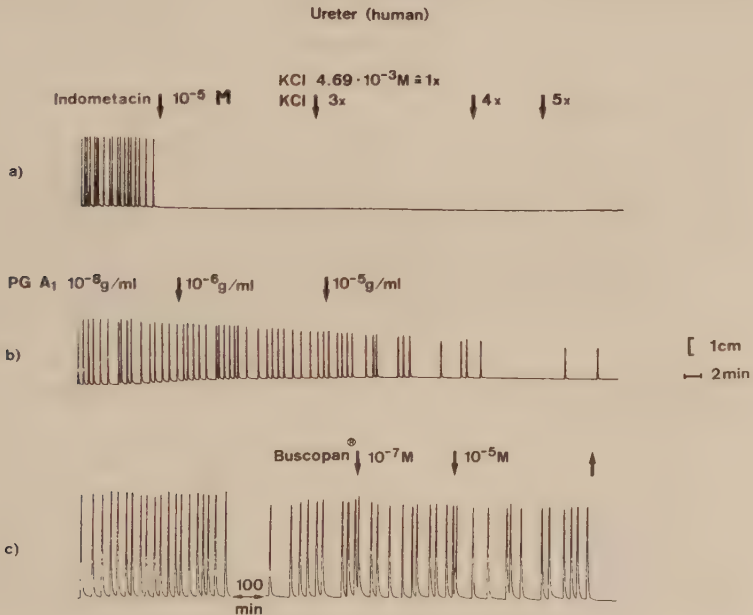


Abb. 56: Wirkung von Indometacin, PG A₁ und Buscopan^R auf die spontane mechanische Aktivität des menschlichen Ureters

Der PG-Synthesehemmer Indometacin (Amuno^R) zeigt in Konzentrationen von 10^{-5} bis $5 \cdot 10^{-5}$ g/ml eine Hemmung der Kontraktionsamplituden (Abb. 54, 56a, 57), die in den meisten Fällen irreversibel war (9 Präparate). Abb. 56a demonstriert ein menschliches Harnleiterpräparat, dessen Aktivität durch Indometacin (10^{-5} mol/l) geblockt wird und bei dem die Spontanaktivität auch durch Gabe von $3 \cdot$ bis $5 \cdot \text{KCl}$ nicht wieder auftritt.

4.5 IONAL WIRKENDE PHARMAKA

Es wurden 12 Versuche beim Ureter des Meerschweinchens durchgeführt, um die Wirkung des Calciumantagonisten Nifedipin (Adalat^R) zu untersuchen. Ab einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-8}$ bis $5 \cdot 10^{-7}$ mol/l kommt es zu einer starken Amplitudenabnahme (s.a. Anhang, Tab. 12).

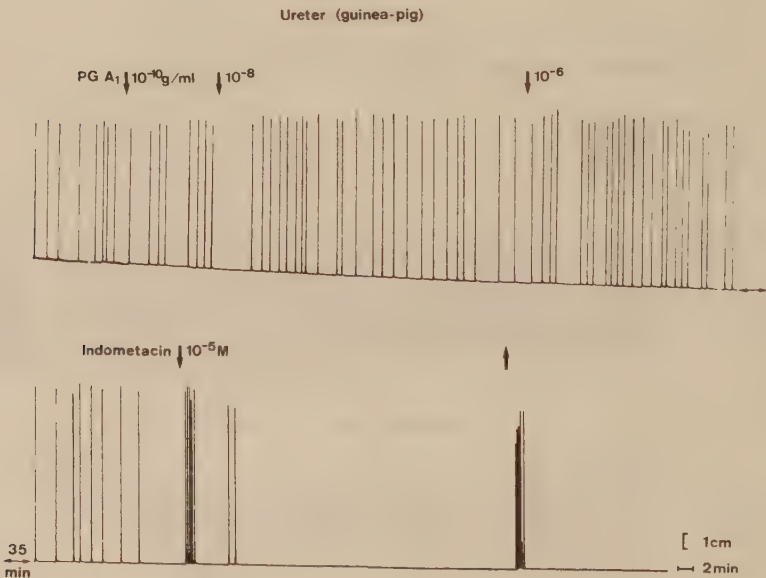


Abb. 57: Wirkung von Indometacin und PG A₁ auf die spontane mechanische Aktivität des Ureters des Meerschweinchens

Bei Konzentrationen zwischen $5 \cdot 10^{-7}$ bis 10^{-6} mol/l verschwindet die Spontanaktivität. Dies ist durch Auswaschen nicht reversibel.

Tetraäthylammonium (TEA) soll spezifisch den Efflux von Kalium-Ionen hemmen (Shuba 1977a, 1981 [138, 140]) und auch die elektromechanische Kopplung beeinflussen (Hannappel et al. 1982 [56]). TEA ruft beim Ureter des Meerschweinchens in zwei Fällen ab einer Konzentration von 10^{-7} mol/l eine kontinuierliche Tonussteigerung mit einer relativen Amplitudenverkleinerung hervor. Ab 10^{-5} mol/l kommt es zu einer Frequenzabnahme; nach 30 min verschwindet die spontane mechanische Aktivität. Zwei andere Präparate zeigen keine Tonuserhöhung, aber bei 10^{-4} mol/l eine starke Verlängerung der Kontraktionsdauer. Bei anderen Präparaten (n=8) kommt es ähnlich wie bei BaCl_2 (s. Ergebnisse 1.4.3) zu einer Transfor-

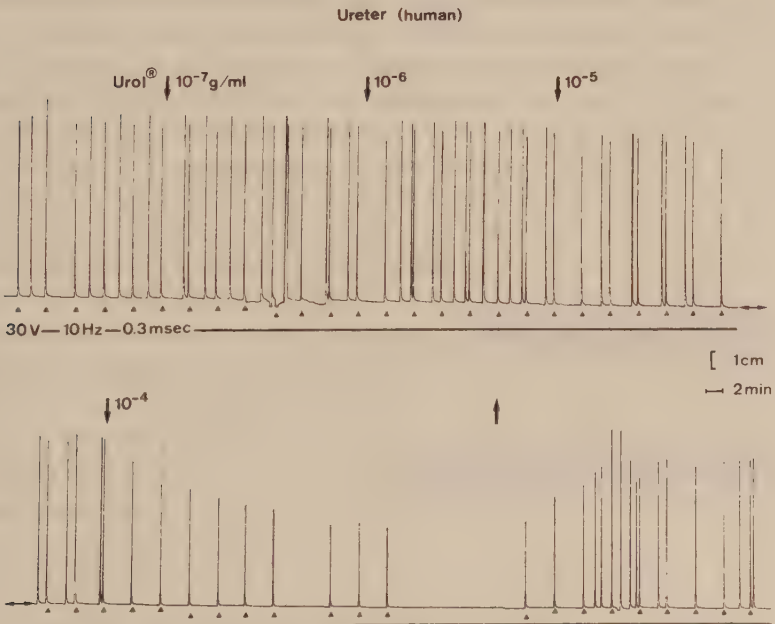


Abb. 58: Wirkung von Urol^R auf die spontanen und elektroinduzierten Reaktionen des menschlichen Ureters

mation der spontanen mechanischen Spike-Aktivität in eine Burst-ähnliche Aktivität mit sehr regelmäßigen langdauernden tonischen Kontraktionen, überlagert von phasischen Kontraktionen, teilweise mit, teilweise ohne Tonuserhöhung.

4.6 DAS PHYTOPHARMAKON UROL^R

Dem Phytopharmakon Urol^R (16 Präparate) werden neben diuretischen und litholytischen Eigenschaften auch spasmolytische zugeschrieben. Es wird bei Nephrolithiasis angewandt. In niedrigen Dosierungen (10^{-7} bis 10^{-5} g/ml) zeigt sich bei 80% der Harnleiterpräparate ein hemmender, bei 20% ein stimulierender Effekt. Dies ist reversibel. Eine Konzentration von 10^{-4} g/ml wirkte bei allen Präparaten inhibitorisch. Bei einigen menschlichen Harnleiterpräparaten fällt eine Herabsetzung des basalen Tonus auf.

Die elektroinduzierten Ureterkontraktionen bleiben nach Urol^R-Gabe unbeeinflusst; erst durch höhere Konzentrationen (10^{-4} g/ml) werden sie gehemmt oder geblockt (Abb. 58).

Abb. 59 zeigt die hemmende Wirkung von Urol^R auf die Frequenz der spontanen mechanischen Aktivität des menschlichen Nierenbeckens. Durch einer Konzentration von 10^{-4} g/ml tritt eine reversible Blockade in Erscheinung.

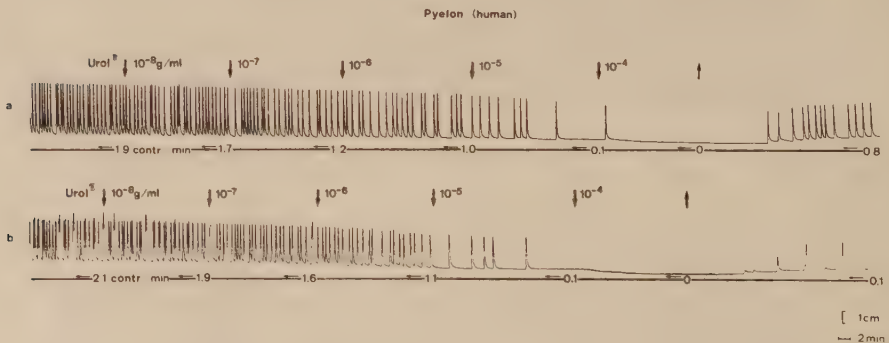


Abb. 59: Wirkung von Urol^R auf die spontanen und elektroinduzierten Reaktionen des menschlichen Ureters

5 TABELLEN

Wie in der Einleitung dieser Arbeit erwähnt, bestand die Problemstellung darin, die Verwendbarkeit von Pyelon- und Ureterpräparaten aus menschlichem OP-Material für experimentell-urologische bzw. physiologische, pharmakologische, biophysikalische u.a. Zwecke zu prüfen und mit Präparaten des Meerschweinchens zu vergleichen. Deshalb wurde der Einfluß von vielen verschiedenen Faktoren (Ionen, Elektrostimulation, Hormone, etc.) auf die Reaktionsfähigkeit der Präparate untersucht.

Obwohl über 350 Präparate verwendet wurden, war es weder Aufgabe dieser Arbeit noch gab es genügend Material, eine ausführliche quantitative Analyse der Einflüsse von Faktoren durchzuführen. Es wurden vier verschiedene Präparate (Pyelon und Ureter von Mensch und Meerschweinchen), mechanische und elektrische Aktivität erfaßt sowie die Wirkung von vier Ionen, von Hormonen und von Elektrostimulation mit zwei Frequenzen geprüft. Es konnte so eine sehr breite Information über Pyeloureter gewonnen werden, die als Basis für weitere quantitative Untersuchungen dienen kann.

Es wurden Mittelwerte und Standardabweichung berechnet. Eine Signifikanzberechnung wurde nur bei Ergebnissen durchgeführt, bei denen eine genügend große Anzahl an Experimenten vorhanden war, z.B. bei Procain: wie ersichtlich, kann man in diesem Fall signifikante Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit ablesen.

Für alle Bilder mit graphischer Darstellung der quantitativen Auswertung sowie für alle Tabellen gilt: Ausgangspräparatlänge und -kontraktionsfrequenz sind als 100% gesetzt.

Tab. 3 (zu Abb. 13):

Prozentuale Änderung von Kontraktions-Frequenz und
-Amplitude durch schrittweise Erhöhung von [KCl] beim
Nierenbecken (Ausgangswert = 100%)
 $1 \cdot \text{KCl} \hat{=} 5,60 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$

a) des Menschen (n=4):

Frequenz:

[KCl]	0,1	0,5	1,0	2,0	5
$\bar{x}$	-69,6	-25,4	-23,9	-9,7	-100
s	43,1	23,6	33,7	38,3	0

Amplitude:

[KCl]	0,1	0,5	1,0	2,0	5
$\bar{x}$	-67,8	-32,8	-32,4	-38,8	-100
s	45,6	14,4	4,7	4,4	0

b) des Meerschweinchens (n=5):

Frequenz:

[KCl]	0,1	0,5	1,0	2,0	5,0	10,0
$\bar{x}$	-87,7	-65,8	-37,3	-2,6	6,4	-100
s	17,8	26,1	17,9	21,1	91,1	0

Amplitude:

[KCl]	0,1	0,5	1,0	2,0	5,0	10,0
$\bar{x}$	-68,8	-26,2	-3,5	13,8	-41,0	-100
s	44,0	39,4	31,0	38,6	58,8	0

$\bar{x}$: Mittelwert

s: Standardabweichung

Tab. 4 (zu Abb. 24):

Prozentuale Änderung von Kontraktions-Frequenz und
-Amplitude durch schrittweise Erhöhung von [KCl] beim
Harnleiter (Ausgangswert = 100%)
 $1 \cdot \text{KCl} \hat{=} 5,60 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$

a) des Menschen (n=4):

Frequenz:

[KCl]	0,1	0,5	1,0	2,0	5,0
$\bar{x}$	-100	-100	-49,3	56,8	32,8
s	0	0	52,2	45,7	60,9

Amplitude:

[KCl]	0,1	0,5	1,0	2,0	5,0
$\bar{x}$	-100	-100	-46,2	11,4	-40,3
s	0	0	62,1	5,8	31,7

b) des Meerschweinchens (n=5):

Frequenz:

[KCl]	0,1	0,5	1,0	2,0	5,0	10,0
$\bar{x}$	-92,2	-90,6	8,6	94,6	199,6	-96,7
s	19,1	22,9	65,9	74,0	245,2	7,5

Amplitude:

[KCl]	0,1	0,5	1,0	2,0	5,0	10,0
$\bar{x}$	-97,4	-82,8	-17,1	14,3	7,2	-85,5
s	6,3	42,2	39,5	14,3	8,5	32,5

$\bar{x}$: Mittelwert

s: Standardabweichung

Tab. 5 (zu Abb. 15):

Prozentuale Änderung von Kontraktions-Frequenz und
-Amplitude durch schrittweise Erhöhung von $[CaCl_2]$ beim
Nierenbecken (Ausgangswert = 100%)

$$1 \cdot CaCl_2 \hat{=} 2,16 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$$

a) des Menschen (n=4):

Frequenz:

$[CaCl_2]$	0,1	0,5	1,0	1,5	3,5
$\bar{x}$	-100	-35,0	-1,4	-9,7	15,6
s	0	91,9	33,5	21,6	6,3

Amplitude:

$[CaCl_2]$	0,1	0,5	1,0	1,5	3,5
$\bar{x}$	-100	-76,7	-31,7	-13,4	-25,0
s	0	33,0	16,5	18,9	7,1

b) des Meerschweinchens (n=5):

Frequenz:

$[CaCl_2]$	0,1	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
$\bar{x}$	16,8	29,9	-15,7	-27,7	-58,6	-80,4
s	31,3	20,4	22,3	22,2	15,9	4,1

Amplitude:

$[CaCl_2]$	0,1	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
$\bar{x}$	-76,0	-47,5	-13,1	2,5	23,3	16,8
s	14,1	23,8	14,8	5,5	11,3	4,5

$\bar{x}$: Mittelwert

s: Standardabweichung

Tab. 6 (zu Abb. 26):

Prozentuale Änderung von Kontraktions-Frequenz und
-Amplitude durch schrittweise Erhöhung von $[CaCl_2]$ beim
Harnleiter (Ausgangswert = 100%)
 $1 \cdot CaCl_2 \hat{=} 2,16 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$

a) des Menschen (n=4):

Frequenz:

$[CaCl_2]$	0,1	0,5	1,0	1,5	2,0
$\bar{x}$	-100	-66,2	-64,1	-54,7	-67,2
s	0	29,8	19,3	35,7	29,1

Amplitude:

$[CaCl_2]$	0,1	0,5	1,0	1,5	2,0
$\bar{x}$	-100	-45,3	-13,3	-10,5	-27,0
s	0	52,7	40,9	43,4	64,7

b) des Meerschweinchens (n=5):

Frequenz:

$[CaCl_2]$	0,1	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
$\bar{x}$	97,5	37,7	-76,4	-86,9	-46,1	-100
s	4,4	54,7	39,1	19,4	80,2	0

Amplitude:

$[CaCl_2]$	0,1	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
$\bar{x}$	-82,7	-16,1	-53,4	-57,7	-59,3	-100
s	23,8	19,9	45,8	40,6	38,9	0

x: Mittelwert

s: Standardabweichung

Tab. 7 (zu Abb. 17):

Prozentuale Hemmung von Kontraktions-Frequenz und -Amplitude durch schrittweise Zugabe von $[MgCl_2]$ beim Nierenbecken des Meerschweinchens (Ausgangswert = 100%) (n=9)
 $1 \cdot MgCl_2 \hat{=} 1,2 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$

Frequenz:

$[MgCl_2]$	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0
$\bar{x}$	-16,8	-30,1	-50,9	-71,7	-87,5	-93,0
s	14,9	15,3	18,6	21,6	17,9	13,9
P_Z	<0,01	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	
P_A	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Amplitude:

$[MgCl_2]$	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0
$\bar{x}$	-25,1	-39,3	-50,0	-72,9	-86,9	-95,0
s	20,7	14,8	14,3	24,4	17,1	10,0
P_Z	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	
P_A	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Tab. 8 (zu Abb. 28):

Prozentuale Hemmung von Kontraktions-Frequenz und -Amplitude durch schrittweise Zugabe von $[MgCl_2]$ beim Harnleiter des Meerschweinchens (Ausgangswert = 100%) (n=6)

Frequenz:

$[MgCl_2]$	0,25	0,5	1,0	1,5	2,0
$\bar{x}$	-19,3	-68,9	-96,9	-100	-100
s	46,6	41,7	7,1	0	0
P_Z	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	
P_A	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Amplitude:

$[MgCl_2]$	0,25	0,5	1,0	1,5	2,0
$\bar{x}$	0,4	-36,6	-70,2	-100	-100
s	14,1	49,5	46,2	0	0
P_Z	>0,05	>0,05	>0,05	>0,01	>0,01
P_A	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01

$\bar{x}$: Mittelwert; s: Standardabweichung
 P_Z : P zwischen den einzelnen Konzentrationen
 P_A : P bezogen auf den Ausgangswert

Tab. 9 (zu Abb. 19):

Prozentuale Änderung von Kontraktions-Frequenz und -Amplitude durch verschiedene KCl/CaCl₂-Verhältnisse beim Nierenbecken des Meerschweinchens (Ausgangswert = 100%) (n=5)
 $1 \cdot \text{KCl} \hat{=} 5,60 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$; $1 \cdot \text{CaCl}_2 \hat{=} 2,16 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$

Frequenz:

KCl/CaCl ₂	2:1	2:2	4:2	4:4
$\bar{x}$	-12,0	-32,5	-20,0	-85,9
s	12,1	20,9	30,5	16,5
P _Z	<0,01	>0,05	<0,01	
P _A	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01

Amplitude:

KCl/CaCl ₂	2:1	2:2	4:2	4:4
$\bar{x}$	13,0	46,8	16,1	-32,5
s	14,7	24,5	42,0	69,2
P _Z	<0,05	>0,05	>0,05	
P _A	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05

Tab. 10 (zu Abb. 32):

Prozentuale Änderung von Kontraktions-Frequenz und -Amplitude durch verschiedene KCl/CaCl₂-Verhältnisse beim Harnleiter des Meerschweinchens (Ausgangswert = 100%) (n=12)

Frequenz:

KCl/CaCl ₂	2:1	2:2	4:2	4:4
$\bar{x}$	86,6	23,5	142,1	-80,4
s	76,0	37,1	259,1	31,8
P _Z	<0,05	>0,05	<0,05	
P _A	<0,01	<0,05	>0,05	<0,01

Amplitude:

KCl/CaCl ₂	2:1	2:2	4:2	4:4
$\bar{x}$	9,9	-0,7	11,9	-74,7
s	14,1	40,4	48,9	41,3
P _Z	>0,05	>0,05	<0,01	
P _A	<0,05	>0,05	>0,05	<0,01

x: Mittelwert; s: Standardabweichung
P_Z: P zwischen den einzelnen Konzentrationen
P_A: P bezogen auf den Ausgangswert

Tab. 11 (zu Abb. 48):

Wirkung von Procain auf die spontane mechanische Aktivität des Pylons des Meerschweinchens (Ausgangswert = 100%) (n=7)

Frequenz:

mol/l	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	10 ⁻³
$\bar{x}$	13,2	54,8	284,8
s	19,4	43,9	205,8
P _Z	<0,05		<0,05
P _A	>0,05	<0,01	<0,01

Amplitude:

mol/l	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	10 ⁻³
$\bar{x}$	-16,9	-44,0	-69,4
s	15,9	19,7	18,6
P _Z	<0,05		<0,05
P _A	<0,05	<0,01	<0,01

Tab. 12 (zu Ergebnisse 4.5):

Wirkung von Nifedipin (Adalat^R) auf die spontane mechanische Aktivität des Harnleiters des Meerschweinchens (Ausgangswert = 100%) (n=7)

Frequenz:

mol/l	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷
$\bar{x}$	7,7	1,9	-84,2
s	6,8	14,6	17,5
P _Z	>0,05		>0,01
P _A	<0,05	<0,05	<0,01

Amplitude:

mol/l	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷
$\bar{x}$	6,6	-0,7	-73,6
s	6,9	11,2	23,3
P _Z	>0,05		<0,01
P _A	<0,05	>0,05	<0,01

x: Mittelwert; s: Standardabweichung
P_Z: P zwischen den einzelnen Konzentrationen
P_A: P bezogen auf den Ausgangswert

IV. D I S K U S S I O N

1 ZUR VERWENDBARKEIT DER MENSCHLICHEN PYELOURETERPRÄPARATE IN DER EXPERIMENTELLEN UROLOGIE

Die vorliegenden Experimente zeigen, daß menschliche Pyeloureterpräparate für systematische experimentell-urologische Untersuchungen, insbesondere zur Prüfung physiologischer und pathophysiologischer Eigenschaften, der pharmakologischen Ansprechbarkeit sowie toxikologischer und radiologischer Einflüsse in vitro geeignet sind. Sie sind spontan aktiv in normaler oder modifizierter McEwen- und Krebs-Lösung. Das steht im Widerspruch zu Beobachtungen einiger Autoren, die berichten, daß die Präparate kaum oder gar nicht spontan aktiv sind (Golenhofen 1973 [47]; Casteels 1970 [20]; Longrigg 1975 [78]; Kuwahara 1983 [77]). Der Grund könnte sein, daß die Präparate nur bei einer bestimmten Zusammensetzung der künstlichen "physiologischen Lösung" aktiv sind, z.B. kann man durch Zugabe von $MgSO_4$ und $MgCl_2$ eine Hemmung der spontanen mechanischen Aktivität erreichen, wobei der Ureter auf Magnesiumgabe wesentlich empfindlicher reagiert als Präparate des Nierenbeckens. Durch Veränderung der ionalen Zusammensetzung der physiologischen Lösung kann man die spontane mechanische Aktivität in hohem Maß standardisieren. Ferner reagieren die Präparate empfindlich auf hormonelle Reize (Histamin, Serotonin, etc.) und sind regelmäßig elektrisch stimulierbar. Medikamentöse Behandlung und Narkose der Patienten bei den vorliegenden Untersuchungen über ionale, elektroinduzierte und hormonelle Einflüsse auf den Pyeloureter scheinen keine wesentliche Rolle zu spielen - die Fremdsubstanzen werden entweder zum Teil abgebaut und/oder ausgewaschen. Die verschiedenartigen mechanischen Aktivitätsmuster der menschlichen Präparate sind nicht auf pathologische Prozesse zurückzuführen, da sie auch bei Präparaten des Meerschweinchens beobachtet werden. Weitere Experimente sind jedoch empfehlenswert, um mögliche Einflüsse von Erkrankungen sowie ihrer Therapie auf Pyeloureterpräparate auszuschließen oder zu

registrieren.

Die Ausfallquote der menschlichen Pyeloureterpräparate lag bei 30%. Bei Experimenten mit anderen Präparaten aus OP-Material wurden als nicht verwendbare Präparate für Ductus deferens 45% (Boldt 1980 [11]), für Detrusor vesicae 43% (Seiermann 1983 [136]), für Vasa uterina 30% (Meißner 1983 [84]) und für Vasa renales 21% (Werner 1985 [153]) angegeben.

2 DIE IONENABHÄNGIGKEIT DER SPONTANEN MECHANISCHEN UND ELEKTRISCHEN AKTIVITÄTEN DES PYELOURETERS

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, nimmt die Kontraktionsfrequenz des Pyeloureters in vivo und in vitro von proximal nach distal ab (Golenhofen und Hannappel 1972b [46]; Constantinou et al. 1978 [23]), was mit abfallenden Konzentrationen von Natrium, Kalium und Calcium verbunden ist (Reimnitz et al. 1981 [125]; Shugart-Reimnitz et al. 1981 [141]). Die vorliegenden Experimente bestätigen die tatsächliche Rolle dieser Ionen, geben aber Hinweise, daß die Rhythmogenie sowohl in den einzelnen Effektorzellen als auch im Zellverband von komplizierter Natur ist, z.B. werden die elektrischen Aktivitätsmuster der einzelnen Ureterzellen beim Meerschweinchen ähnlich wie die der Detrusorzellen (Michailov et al. 1983a [93]) nicht nur durch einzelne Ionenveränderungen, sondern spezifisch durch Veränderung der ionalen Verhältnisse beeinflusst. Das gilt auch für die mechanischen Aktivitätsmuster, z.B. wird die spontane Kontraktionsfrequenz des Harnleiters bei einem Verhältnis von $K:Ca \hat{=} 2:1$ erhöht, bei 4:2 herabgesetzt oder ein anderes Beispiel: ein niedriges $K:Ca$ -Verhältnis (0,5:0,5) bedingt beim Harnleiter eine ungleich- und unregelmäßige mechanische Aktivität mit kleinen Kontraktionsamplituden, ein höheres Verhältnis (4:4) dagegen eine gleich- und regelmäßige Aktivität mit großen Kontraktionsamplituden und kleinerer Frequenz (Abb. 23). Die Transformation eines mechanischen Aktivitätsmusters in ein anderes durch ionale Beeinflussung beruht wahrscheinlich auf Änderungen in der Erregungsleitung zwischen den "zusammengeschalte-

ten" erregbaren Regionen des Pyeloureters bzw. im bioelektrischen interzellulären Widerstand.

Die ionale Beeinflußbarkeit der elektrischen und mechanischen Aktivitätsmuster wirft die prinzipielle Frage auf, inwiefern Ionenkonzentrationen im Blut und ihre steuernden Hormone (Aldosteron, Vasopressin, etc.) ein Regulativ für die Pyeloureteraktivität im gesunden und kranken Organismus sind. Bekanntlich stimuliert Vasopressin (das Hormon steuert die Na^+ - und H_2O -Permeabilität) die Ureterperistaltik bei Hunden in vivo (Hrynczuk 1972 [60]). Ergebnisse des Mechanogramms isolierter Pyeloureterstreifen vom Schwein zeigten, daß Präparate aus verschiedenen Regionen unterschiedliche Muster aufwiesen, wobei am Übergang vom Nierenbecken zum Harnleiter und im proximalen Harnleiter eine Burst-artige Aktivität registriert wurde (Hannappel, Golenhofen Hohnsbein, Lutzeyer 1982 [56]). Bei Ratten wurde ein Burst-artiges Mechanogramm aus dem mittleren Harnleiterabschnitt aufgenommen (Tindall 1971 [145]). Aus den vorliegenden Experimenten mit menschlichen Pyeloureterpräparaten kann man noch keine Korrelation zwischen der physiologischen Aktivität und der Harnleitertopographie herstellen.

Die beobachteten Natrium- und Kaliumeffekte auf das Mechanogramm und auf die elektrische Aktivität können im allgemeinen mit depolarisierenden und hyperpolarisierenden Effekten dieser Ionen (Shuba 1977a [138]) erklärt werden. Für die Umwandlung der mechanischen Aktivitätsmuster durch Kalium sind womöglich Veränderungen in den "tight junctions" zwischen den Muskelzellen durch das Ion verantwortlich (Notley 1973 [118]).

Die Wirkung der veränderten Calcium-Konzentration auf die spontane mechanische Aktivität stimmt mit der der spontanen elektrischen Aktivität überein; die Aktionspotentiale des Harnleiters sollen durch Calciumeintritt (erhöhte Membranpermeabilität für das extrazelluläre Ca^{++}) in die Zelle bedingt sein (Kuriyama und Tomita 1970 [76]; Golenhofen und Lammel 1972a [45]). Die phasischen und tonischen Veränderungen durch Calcium kann man auf die Existenz von zwei ver-

schiedenen Calciumaktivierungssystemen, dem P- und dem T-System zurückführen, wobei das P-System vor allem die phasische Kontraktionen erzeugt, das T-System vor allem der Erzeugung tonischer Aktivität dient (Golenhofen 1978, 1984 [49, 50]). Das P-System wird selektiv bzw. bevorzugt durch Nifedipin (Adalat^R) und andere verwandte Ca-Blocker gehemmt. Das T-System dagegen spricht gar nicht oder nur schwach auf Nifedipin an (Golenhofen 1984 [50]).

Wodurch Magnesium inhibitorisch auf Kontraktionen (Frequenz und Amplituden) und elektrisch (nur auf die Frequenz) wirkt, ist ungeklärt. Magnesium ist beteiligt an der Aktivierung des Aktomyosinkomplexes durch Vermittlung des Troponins; ferner gibt es Magnesium-abhängige ATPase (Golenhofen 1984 [50]).

Welche Rolle dabei Chlor spielt, ist aus der Literatur nicht ersichtlich. Angeblich soll Chlor (neben den Kationen) mitentscheidend für die elektrische Ureteraktivität sein (Aickin et al. 1983 [1]).

Die ionale Wirkung auf die mechanischen und elektrischen Pyeloureteraktivitäten stimmen im wesentlichen mit den Effekten bei anderen Organpräparaten überein, wie z.B. *Taenia coli* des Meerschweinchens (Bülbring, Kuriyama 1963 [15]; Bülbring und Tomita 1968 [16]; Nonomura 1966 [117]; Riemer 1974 [126]), *Detrusor vesicae* des Meerschweinchens (Creed 1971a+b [27, 28]; Klevmark 1980 [68]; Kurihara 1976 [73]), Uterus von Ratten (Fleckenstein et al. 1971 [40]), Pfortader (Gormanns 1983 [51]; Uvelius et al. 1974 [152]) und anderen Organen (Burnstock 1963 [17]; Towart 1984 [148]; Tonini 1974 [147]; Keatinge 1968 [66]; Bolton 1979 [12]). In den oben genannten Arbeiten wird über die Möglichkeit der Transformation der Aktivitätsmuster durch eine geeignete ionale Zusammensetzung der physiologischen Lösung nicht berichtet.

Die elektrophysiologischen Befunde über eine vollständige Umwandelbarkeit der elektrischen Aktivitätsmuster bei Ureterzellen durch geeignete Ionenverhältnisse im "Milieu extérieur", das die Verhältnisse im "Milieu intérieur" ändert, gibt den Hinweis, daß jede Zelle eine Schrittmacherfunktion haben kann; wahrscheinlich übernehmen die Zellen mit höherer Fre-

quenz die Funktion von Schrittmacherzellen. Bei ureteralen pathophysiologischen Reaktionen (Retroperistaltik, Spasmus, etc.) die sonst weniger erregbaren Ureterzellen wahrscheinlich eine höhere Erregbarkeit bekommen und damit die normale Rhythmogenie gestört wird. Offen bleibt die Frage, welche Aktivitätsmuster die im morphologischen Teil dieser Arbeit beschriebenen "typischen" und "atypischen" Zellen haben.

Die spontane mechanische Aktivität und ihre Modulation durch Ionen kann sicherlich als eine sehr wesentliche physiologische Größe zur Erfassung von kurativen und toxischen - Chemikalien, Umweltstoffe, Medikamente, Strahlen - Einflüssen dienen; dadurch könnte man auch latente Schädigungen, die nur bei bestimmten ionalen Verhältnissen (d.h. Aktivitätsmustern) auftreten, registrieren. Durch Erfassung einer standardisierten elektrischen Aktivität kann man feinere zelluläre kurative und toxische Einflüsse beobachten.

Auch die elektrischen Aktivitätsmuster und die elektrische Frequenz hängen entscheidend von den Ionenverhältnissen ab [96, 101, 114, 117]. Nach diesen Befunden kann jede Zelle des Pyeloureters potentiell ähnliche Aktivitäten haben, unabhängig von ihrer Topographie. Die abnehmende Aktivität von proximal nach distal beruht wahrscheinlich auf einer unterschiedlich stark ausgeprägten Tätigkeit der Ionenpumpen für Kalium und Calcium in den verschiedenen Abschnitten. Bezüglich der Reizbildungszentren im Pyeloureter könnte man annehmen, daß gewisse Zellen aufgrund ihrer höheren Frequenz des Aktionspotentials dominierende Rhythmen erzeugen und die anderen Zellen synchronisiert werden. Bei der Erregungsweiterleitung werden gewisse Frequenzen "filtriert", so daß es zu einer Rhythmusverlangsamung kommt. Der Mechanismus dieser Annahme bleibt jedoch ungeklärt. Neuerdings wurde beobachtet, daß die Kontraktionsfrequenz von isolierten Pyeloureterpräparaten des Meerschweinchens von proximal nach distal abnimmt (Hüting 1985 [62]): Das vereinfacht die Interpretation der Rhythmogenese im Pyeloureter - die proximalen Regionen mit höherer Frequenz regen die Automatie der distalen, wie beim Herz, an.

3 ZUR ELEKTRO- UND PHARMAKOMECHANISCHEN KOPPLUNG IM PYELO- URETER

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wird die mechanische Aktivität durch die elektrische Aktivität der einzelnen Zellen bestimmt (elektromechanische Kopplung) und kann auch bestimmt werden durch Veränderung der Calcium-Permeabilität der Membran bzw. durch direkte Calcium-Freisetzung ohne Membranpotentialänderung (pharmakomechanische Kopplung) (Somlyo und Somlyo 1968 [142]).

Wie in dieser Arbeit berichtet wurde, können die isolierten Streifen aus Pyeloureterpräparaten verschiedenartige mechanische Aktivitätsmuster zeigen, wobei diese Muster durch geeignete Ionenverhältnisse in andere Muster umgewandelt werden können. Diese Muster kann man als Ausdruck einer Integration von unzähligen gleichgeschalteten Zellen mit ähnlich abgestimmten elektrischen Parametern ansehen. Es ist denkbar, daß bei diesen elektrischen Eigenschaften eine besondere Bedeutung den, auch in dieser Arbeit kurz erwähnten, verschiedenartigen Mustern der elektrischen Aktionspotentiale zuzuschreiben ist. Man kann vermuten, daß Bursts mit langdauernder Plateauphase mit einer stärkeren oder länger dauernden Kontraktion in Verbindung stehen und umgekehrt. Ferner könnte man annehmen, daß eine positive Korrelation zwischen der Burst- und der Kontraktionsfrequenz besteht. Es gibt Arbeiten, in denen festgestellt wird, daß die abnehmende Kontraktionsfrequenz beim Pyeloureter von proximal nach distal in bestimmten geradzahligen Proportionen besteht (Hannappel, Golenhofen 1974 [48]; Constantinou et al. 1978 [23]).

Tonini 1974 [147]) beschreibt eine Korrelation zwischen der mechanischen Rhythmik und der extrazellulär abgeleiteten elektrischen Aktivität.

In diesem Diskussionsteil wird auf die möglichen Zusammenhänge der ionalen Einflüsse bei den mechanischen und elektrischen Aktivitätsmustern nicht weiter eingegangen. Man kann diese Zusammenhänge aufgrund der hier dargelegten Ergebnisse über ionale Einflüsse auf die mechanische Aktivität mit Er-

gebnissen mehrerer Autoren über diese Einflüsse der elektrischen Aktivität gegenüberstellen und denkbare Rückschlüsse ziehen (Shuba 1981 [140]; Rattel 1985 [124]). Die tonischen Veränderungen durch Ionen und Hormone (s. Ergebnisse) könnten in Verbindung mit Mechanismen der pharmakomechanischen Kopplung stehen. Jedoch fehlen Experimente, die diese Vermutung bestätigen können.

4 ELEKTRO-INDUZIERTE MECHANISCHE REAKTIONEN

Es wurde demonstriert, daß eine Elektrostimulation hemmende und verstärkende Effekte auf die spontane mechanische Aktivität ausüben kann und nicht nur eine einfache Kontraktion auslöst, wie für das Nierenbecken beschrieben (Longrigg 1975 [78]; Del Tacca et al. 1974 [33]). Die elektro-induzierten Reaktionen sind, wie demonstriert, z.T. frequenzabhängig. Die Höhe der Reizspannung hat einen mehr unspezifischen Effekt auf die spontane mechanische Aktivität - Elektrostimulation mit niedriger Spannung wirkt mehr verstärkend, mit höherer mehr hemmend.

Eine vorläufige Analyse der elektro-induzierten Reaktionen auf die spontane mechanische Aktivität ergab, daß einige transmural elektroinduzierte erregende und hemmende Reaktionen wahrscheinlich neurogen bedingt sind, da Tetrodotoxin und Procain (Neuroblocker) die Reaktion hemmend beeinflusst haben. Die Aufhebung der elektro-induzierten mechanischen Aktivität durch Abkühlung deutet ebenfalls auf diese Richtung hin. Weitere Experimente über die genaue Frequenz- und Impulsbreitenabhängigkeit der elektro-induzierten mechanischen Reaktionen könnten sicherlich neue Erkenntnisse über die oszillatorischen Prozesse, die die pyeloureterale Rhythmogenie bedingen, mit sich bringen sowie als Testreaktionen zur Erfassung von therapeutischen und toxischen Effekten, von physikalischen Faktoren und Substanzen dienen. Die hier angewandte Methode für transmurale neurale Elektrostimulation ist relativ einfach im Vergleich zu Ganztierexperimenten, bei denen separat die Nerven gereizt werden. Es wurde bereits be-

richtet, daß man durch transmurale Elektrostimulation tatsächlich ureterale Nerven Elemente reizen kann und von ihnen Aktionspotentiale ableiten kann (Yoshida 1981 [156]).

5 HORMONE UND PHARMAKA

Aus der vorliegenden Untersuchung kann man bezüglich der Transmitternatur der elektrisch stimulierten Pyeloureternerven noch keine eindeutigen Aussagen machen; die in der Einleitung zitierten Untersuchungen, die eine adrenerge und cholinerge motorische Innervation dieses Organs annehmen, konnten nicht bestätigt werden. Die hohe Wirksamkeit von Indometacin (PG-Syntheseshemmer) und Prostaglandinen auf die kontraktile Aktivität von Pyeloureterpräparaten deutet darauf hin, daß Prostaglandine wahrscheinlich auch eine wesentliche Rolle bei der Rhythmogenese auch bei diesen Organen spielen könnte, ähnlich wie bei menschlicher Nierenarterie vermutet wird (Ueda 1982 [151]). Ferner werfen die PG-Versuche die Frage auf, ob diese Mediatorstoffe als Transmitter auch im Pyeloureter vorhanden sind, wie z.B. beim Ductus deferens (von Euler und Hedquist 1969 [39]; Hedquist und von Euler 1972 [57]). Über unbekannte Neurotransmitter im Harntrakt wurde berichtet (Michailov, Neu, Zettler et al. 1984c, 1983a [97, 93]). Die Versuche mit Hormonen und Pharmaka geben den Hinweis, daß man relativ leicht ihre Effekte bei isolierten Pyeloureterpräparaten bezüglich neurogenen und myogenen Wirkungsmechanismen (insbesondere der spontanen mechanischen und elektrischen Aktivität bei standardisierten Bedingungen bzw. Präparaten) untersuchen kann.

TTX (Tetrodotoxin) ist ein Gift, das die Natrium-Kanäle der Neuronen spezifisch blockiert (Kao 1966, 1972 [64, 65]; Naharashi 1972 [112]). Es wird berichtet, daß TTX die mechanische Aktivität von Pyeloureterpräparaten des Menschen und des Kaninchens nicht verändert (Longrigg 1975 [78]; Del Tacca 1981 [35]; Schiffter 1985 [133]). Andererseits sind beim Kaninchen Beobachtungen gemacht worden, daß TTX bei einigen Präparaten eine leichte Frequenzerniedrigung hervorruft. Bei

anderen, mit Piperoxan-behandelten Präparaten, bleibt die Frequenz unverändert (Tonini 1974 [147]). Beim Nierenbecken des Meerschweinchens wurde kein Effekt auf das Mechanogramm notiert (Golenhofen, Hannappel 1973 [47]). Auch die elektrische Aktivität wurde durch TTX nicht beeinflusst (Kuriyama 1967 [74]). Nach unseren Beobachtungen hatte TTX im allgemeinen einen hemmenden Effekt auf die spontanen phasischen Kontraktionen der Pyeloureterpräparate des Meerschweinchens und im besonderen einen blockierenden Effekt auf die elektroinduzierte Verstärkung. Das deutet auf einen neurogenen Ursprung des exzitatorischen Effektes der Elektrostimulation bei 10 Hz, 0,1 bis 0,3 ms hin.

Die allgemeine Amplitudenverkleinerung des Pyeloureters durch TTX könnte mit einer Hemmung der durch sympathikotone Einflüsse der intramuralen Nervelemente verstärkten Spontanaktivität (Del Tacca 1974 [33]) erklärt werden. Eine andere Erklärung für diese TTX-hemmende Wirkung ist, daß womöglich neben den angenommenen Ca^{++} -bedingten Aktionspotentialen auch TTX-sensitive Na^{+} -Potentiale existieren. Bei unseren Versuchen hatte TTX keinen sichtbaren Einfluß auf die elektroinduzierten hemmenden Reaktionen der spontanen mechanischen Aktivität, obwohl der Neuroblocker im allgemeinen die Spontanaktivität schwächte. Daraus kann man schließen, daß diese elektroinduzierten Reaktionen myogenen Ursprungs sind.

Wie berichtet, blockiert TTX bei 10 Hz, 0,3 ms, 3 s die elektroinduzierten Reaktionen reversibel. Versuche mit 100 Hz, 0,3 ms, 3 s zeigten nur eine schwache hemmende Wirkung auf die elektroinduzierten Reaktionen, was mehr für einen myogenen Ursprung dieser Reaktion spricht. Ungeklärt bleibt, warum die Spontanaktivität geblockt wurde. Für den neurogenen Ursprung der elektroinduzierten Reaktion bei sehr kurzer Impulsdauer bis 0,5 ms spricht auch der hemmende Effekt bei 25°C (Abb. 37) (Ambache und Zar 1970 [3]).

Das Lokalanästhetikum Procain, dem ebenfalls hemmende neurogene Effekte zugeschrieben werden, beeinflusst die exzitatorischen elektroinduzierten Reaktionen bei 10 und 100 Hz und die hemmenden elektroinduzierten Reaktionen auf die Spon-

tanaktivität nicht. Die Kontraktionsamplituden nehmen durch Procain (wie bei TTX) ab; teilweise kommt es zum Auftreten einer Burst-artigen mechanischen Aktivität.

Obwohl, wie aus der Literatur ersichtlich, sehr wenig über die neurogenen physiologischen Effekte auf die Pyeloureteraktivität bekannt ist, scheint es so, daß der Pyeloureter bei allen Tierspezies einer neuralen Kontrolle unterliegt. Aus der Analyse der dieser Arbeit vorliegenden Literatur ist ersichtlich, daß nach einer vegetativen Nervenerregung exzitatorische und inhibitorische Aktivitätsveränderungen im Pyeloureter ausgeübt werden. Die zahlreichen Arbeiten mit Pyeloureterpräparaten bei Meerschweinchen, Ratte, Kaninchen, etc. über den Einfluß der α -adrenergen Substanzen Adrenalin, Noradrenalin (Phenylephrin) und ihre entsprechenden Blocker Phentolamin (Phenoxybenzamin) verhelfen mit großer Wahrscheinlichkeit zu der Annahme, daß die Beschleunigung und Verstärkung der Nierenbecken- und Harnleiterkontraktionen durch vegetative sympathische Nerven über eine α -adrenerge Stimulation zustande kommt. Die hemmenden Effekte dagegen beruhen nach den oben genannten Autoren mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einer β -adrenergen Stimulation, besonders im distalen Harnleiter (Tindall 1972 [145]). In dieser Arbeit sind einige Versuche mit ähnlichen Substanzen erwähnt, die in Einklang mit diesen Annahmen stehen.

Der hemmende Effekt des α -adrenergen Blockers Phentolamin (Regitin^R) beim Meerschweinchen und der fehlende Effekt beim menschlichen Harnleiter ist ungeklärt; womöglich spielt dabei ein unspezifischer Mechanismus eine Rolle.

Man kann beim heutigen Stand des Wissens noch keine sichere Aussage über eine cholinerge vegetative Innervation des Pyeloureters machen. Es wird z.B. einerseits berichtet über fehlende Effekte von Acetylcholin beim Nierenbecken des Kaninchens (Del Tacca 1981 [35]), andererseits über eine stimulierende Wirkung beim menschlichen Nierenbecken (Lutzeyer und Hannappel 1982 [82]), die durch das Anticholinergikum Hyoscin-n-butylbromid (Scopolaminbutylbromid, Buscopan^R) aufgehoben werden kann. Nach den in den Ergebnissen beschrie-

benen Versuchen haben Acetylcholin und auch Atropin beim Harnleiter und beim Nierenbecken des Meerschweinchens keinen sichtbaren Effekt gezeigt. Die Untersuchungen stimmen überein mit Versuchen bei der Ratte (Ancill 1972 [5]).

Auch die Beobachtung, daß das Parasympatholytikum Buscopan^R keinen Effekt beim isolierten Nierenbecken und Harnleiter des Menschen und des Meerschweinchens zeigt (Michailov, Hohlbrugger, Elsässer et al. 1984f [100]), stellt eine cholinerge parasympathische Innervation des Pyeloureters sehr in Frage, obwohl Parasympatholytika und atropinartige Präparate in der Klinik angeblich mit Erfolg angewendet werden.

Serotonin verstärkt die Peristaltik, in großen Dosen zeigt es jedoch eine hemmende Wirkung (Ancill 1972 [5]). Die gemachten Beobachtungen über positiv ino- und chronotrope Effekte von Serotonin und Histamin sowie ihre Aufhebung durch die entsprechenden Blocker (Methysergid [Deseril^R] und Mepyramin [Neobridal^R]) stehen in Einklang mit Beobachtungen über die Existenz von serotoninergen und histaminergen Rezeptoren des Pyeloureters (Shuba 1975, 1977b, 1981 [137, 139, 140]). Es bleibt unklar, warum Deseril bei einer Konzentration von 10^{-5} mol/l nicht nur den Serotonineffekt hemmt, sondern auch die spontane Aktivität stark reduziert. Ein solcher hemmender Effekt wurde auch bei Neobridal^R und bei Buphenin bei 10^{-4} mol/l beobachtet (unspezifischer Effekt?) (Michailov et al. 1972 [85]).

Möglicherweise sind bei der neurovegetativen Regulation der Pyeloureteraktivität nicht nur die in einem gewissen Rahmen gesicherten α - und β -wirkenden Katecholamine als Transmitter beteiligt, sondern auch Transmitter unbekannter Natur, wie bei Detrusorpräparaten des Menschen und Meerschweinchens demonstriert wurde (Michailov et al. 1983a [93]). Solche unbekannte Transmitter oder Co-Transmitter der vegetativen Nerven könnten z.B. der Prostaglandinreihe, ähnlich wie beim Ductus deferens (von Euler 1969 [39]; Michailov, Neu et al. 1984c [97]) oder der Peptidhormonreihe (Endorphine, Angiotensin) entstammen oder purinenger Natur sein. Bekanntlich können durch Neurostimulation purinerge Körper (purinerge Ner-

ven) (Burnstock 1978 [19]) oder Renin ausgeschüttet werden, wobei der α -Blocker Phenoxybenzamin diese Ausschüttung verhindern kann (Holdaas 1981 [59]).

Es wird über die Effekte von Spasmolytika, Papaverin, Ca-Antagonisten und Theophyllin diskutiert, die eine allgemeine Wirkung auf die glatte Muskulatur über die Calcium-Permeabilität und cyclisches AMP zeigen (Schultz, Hardmann, Sutherland 1973 [135]). Nach der Analyse der Literatur stellt man fest, daß, obwohl die zitierten Autoren sehr interessante Ergebnisse über die neurovegetativen kontraktile Pyeloureterwirkungen berichten (adrenerge, cholinerge, etc.), die Versuche unter den verschiedensten Bedingungen durchgeführt wurden und die Ergebnisse schlecht vergleichbar sind, z.B. unterschiedliche Tierspezies (Meerschweinchen, Kaninchen, Ratte, Katze, Hund, Schwein), ganze Pyeloureterpräparate oder einen Teil davon, verschiedene physiologische Lösungen, etc.

Bei der medikamentösen Behandlung von Pyeloureter-Funktionsstörungen sollte man sich primär auf die zuverlässigen Erfahrungen der klinischen Urologen berufen, da man durch Experimente in vitro die Komplexheit im Organismus keinesfalls nachahmen kann und nur Teilergebnisse erzielt werden können. Die experimentelle Urologie kann unter den Anweisungen der klinischen Urologie zu effektiven und wertvollen Untersuchungen beitragen. Es sei nur die komplexe Wirkung des Phytopharmakons und Litholytikums Urol^R erwähnt, dem diuretische, antispasmodische und die glatte Muskulatur stimulierende Effekte eigen sind (Deetjen 1977, 1979 [30 - 32]; Gebhardt 1979 [43], Michailov et al. 1981, 1982, 1984f [93, 92, 100]; Westendorf 1979 [154], Ziemer 1979 [159]).

Abschließend kann man die Verwendung von isolierten Pyeloureterpräparaten aus menschlichem OP-Material zur Prüfung der Wirkung von Arzneimitteln, Umwelt- u.a. Chemikalien sowie physikalischer Noxen, wie z.B. Strahlen statt tierischen empfehlen (Neu et al. 1986 [115]). Dadurch können für den Menschen relevante Daten noch vor der klinischen Erprobung gewonnen und unzählige Tierversuche eingespart werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Erforschung von urologischen Erkrankungen - Pyelonephritis, renale Hypertonie, Nephrolithiasis, etc. - sind auch in der Zukunft Experimente mit isolierten Pyeloureterpräparaten notwendig, da dadurch Funktionsstörungen der Harntraktmotorik, denen eine besondere Rolle bei der Pathogenese der o.g. Krankheiten zuzuschreiben ist, sowie ihre medikamentöse Beeinflussung untersucht werden können. Die vorliegende Arbeit zeigt die Möglichkeit, menschliche statt tierische Präparate für die o.g. Untersuchungen zu verwenden, beschreibt die Ionenabhängigkeit der mechanischen und der elektrischen Aktivitäten sowie elektroinduzierte und hormonelle Reaktionen des Pyeloureters.

Die mechanische Aktivität isolierter Streifen von Pyelon und Ureter des Menschen (Operationsmaterial) und des Meerschweinchens wurde in McEwen- und Krebslösung (pH 7,4) bei 37°C im speziellen Organbad (Superfusionsmethode) untersucht. 70% (190 Präparate) beim Menschen und 90% (160 Präparate) beim Meerschweinchen waren spontan erregbar bzw. verwendbar. Die Pyelon- und Ureterpräparate zeigten verschiedenartige spontane mechanische "Spike-" und "Burst"-artige Aktivitätsmuster, die aufgrund ihrer Kontraktionsamplituden und -Dauer sowie ihrer Kontraktionsfrequenz bzw. -gruppierungen differenziert werden konnten. Diese Muster ließen sich durch Variierung der NaCl-, KCl-, CaCl₂- und MgCl₂-Konzentrationen in der physiologischen Lösung transformieren, sodaß man "Standardpräparate" mit relativ gleichartiger Aktivität bekommen konnte. Die elektrischen Aktivitätsmuster von einzelnen Zellen (abgeleitet über Glasmikroelektroden) - Spikes sowie Bursts ohne und mit Plateauphase - waren ebenfalls transformierbar. Eine besondere Rolle bei der Umwandlung der Aktivitätsmuster spielen nicht nur die absoluten Ionenkonzentrationen, sondern auch ihre Verhältnisse. Ional wirkende Substanzen, wie Tetraäthylammonium ("K⁺-Antagonist"), Nifedipin und Bariumchlorid ("Ca-Antagonisten") verändern die mechanischen und elektrischen Aktivitätsmuster.

Die Pyeloureterpräparate des Menschen und des Meerschweinchens waren elektrisch stimulierbar. Es wurden verschiedenarti-

ge, z.T. komplizierte elektroinduzierte Reaktionen, insbesondere eine Veränderung der spontanen phasischen Aktivität, in Abhängigkeit von den elektrischen Reizparametern (Frequenz, Impulsdauer, Seriadauer, Reizspannung) beobachtet, z.B. hemmte Elektrostimulation mit 10 Hz, 0,3-0,5 ms Impuls- und 3 s Seriadauer die spontane phasische Aktivität des menschlichen Pyelons, verstärkte sie dagegen bei 100 Hz. Der Ureter reagierte bei Elektrostimulation mit einfachen Kontraktionen, unabhängig von den spontanen Kontraktionen.

Eine Analyse der pharmakologischen Beeinflussbarkeit der spontanen mechanischen Aktivität hat ergeben, daß im Pyeloureter zwar α - und β -Rezeptoren sowie histaminerge, serotoninerge und prostaglandinerge Rezeptoren vorhanden sind, aber wahrscheinlich keine cholinergen. Tetrodotoxin (TTX) und Abkühlung (von 37°C auf 25°C) antagonisierten bei einzelnen Pylonpräparaten die elektroinduzierte Verstärkung oder Hemmung der spontanen mechanischen Aktivität (bei 10 und 100 Hz, 0,3 ms), bei anderen Präparaten jedoch nicht. Man kann annehmen, daß es sich bei den Fällen, bei denen das Neurotoxin TTX wirksam war, um neurogene Reaktionen handelte. Es konnten keine sicheren Aussagen über die Natur der neuralen Pyeloureterkontrolle gemacht werden, da Atropin (cholinerge Blockade) und Phentolamin (α -adrenerge Blockade) keine sichtbare Wirkung auf die elektroinduzierten Reaktionen hatten: Man könnte vermuten, daß auch Transmitter, wie z.B. Serotonin, Histamin, Endorphine oder Purine an der neuro-effektorischen Übertragung im Pyeloureter eine Beteiligung zuzuschreiben ist. Da die kontraktile Aktivität des Pyeloureters durch Prostaglandine ($PG F_{2\alpha}$, A_1 , E_1) positiv oder negativ inotrop und chronotrop beeinflusst wird sowie Indometazin (PG -Synthesehemmer) die Aktivität hemmt bzw. blockt, kann man annehmen, daß diese Hormone bei der Rhythmogenese und/oder auch bei der Neuroregulation dieses Organs von Bedeutung sind.

Abschließend kann man sagen, daß Pyeloureterpräparate aus OP-Material für experimentell-urologische Untersuchungen bzw. für die Untersuchung ihrer physiologischen, pharmakologischen, toxikologischen und strahlenbiologischen Eigenschaften geeignet sind. Damit könnte man sowohl relevante Ergebnisse für den Menschen erzielen als auch unzählige Tierversuche einsparen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. AICKIN, C.C., VERMU'E, N.A.:
Microelectrode measurement of intracellular chloride activity in smooth muscle cells of guinea-pig ureter. *Pflügers Arch.*, 397 (1), 25-28 (1983).
2. AMELUNG, H.:
Zur Wirkung von Röntgenstrahlen auf die mechanische Aktivität isolierter Rattenaorta-Präparate. Ein Modell zur experimentellen Radiologie.
Med. Diss., München (1984).
3. AMBACHE, N., ZAR, M.A.:
Non-cholinergic transmission by postganglionic motor neurones in the mammalian bladder.
J. Physiol. 210, 761-783 (1970).
4. ANCILL, R.J., JACKSON, D.M., REDFERN, P.H.:
The effect of sympathomimetic drugs and sympathetic nerve stimulation on the activity of the rat ureter in vivo.
J. Physiol. 213, 67P-68P (1971).
5. ANCILL, R.J., JACKSON, D.M., REDFERN, P.H.:
The pharmacology of the rat ureter in vivo.
Br. J. Pharmacol. 44, 628-633 (1972).
6. AXELSSON, J.:
Mechanical properties of smooth muscle, and the relationship between mechanical and electrical activity.
In: *Smooth Muscle* (Eds. E. Bülbbring et al.) Edward Arnold, London, 289-315 (1970).
7. BAKUNTS, S.A., ZAPLISHNY'I, M.N., KHACHATRIAN, A.V.:
Role of the medulla oblongata in regulating the rhythmogenic function of the smooth musculature.
Fiziol. Zh. SSSR, 68, 890-895 (1982).
8. BENNETT, M.R., BURNSTOCK, G., HOLMAN, M., WALKER, J.W.:
The effect of Ca^{++} on plateau type action potentials in smooth muscle.
J. Physiol. 161, 47P (1962).
9. BENNETT, M.R., BURNSTOCK, G.:
Application of the sucrose-gap method to determine the ionic basis of the membrane potential of smooth muscle.
J. Physiol. 183, 637-648 (1966).
10. BENNETT, M.R., BURNSTOCK, G.:
Electrophysiology of transmission in the intestine.
In: *Handbook of Physiol. Alimentary Canal IV*.
Am. Physiol. Soc., Washington, D.C. (1968).

11. BOLDT, M.:
Zur allgemeinen Pharmakophysiologie des menschlichen Ductus deferens (Untersuchungen an isolierten menschlichen Samenleiterpräparaten hinsichtlich der Versuchsmethodik, der neuromuskulären Übertragung und der Einflußnahme von Ionen).
Med. Diss., München (1980).
12. BOLTON, T.B.:
Mechanism of action of transmitters and other substances on smooth muscle.
Physiol. Rev. 59, Nr. 3, 606-718 (1979).
13. BOZLER, E.:
Action potentials and conduction of excitation in muscle.
Biol. Symp. 3, 95-110 (1941).
14. BOZLER, E.:
Conduction, automaticity and tonus of visceral muscles.
Experientia, 4, 213-218 (1948).
15. BÜLBRING, E., KURIYAMA, H.:
Effects of changes in the external sodium and calcium concentrations on spontaneous electrical activity of smooth muscle of guinea-pig taenia coli.
J. Physiol. 100, 29-58 (1963).
16. BÜLBRING, E., TOMITA, T.:
The effects of Ba^{++} and Mn^{++} on the smooth muscle of guinea-pig taenia coli.
J. Physiol. 196, 137-139 (1968).
17. BURNSTOCK, G., HOLMAN, M.E., PROSSER, C.L.:
Electrophysiology of smooth muscle.
Physiol. Rev. 43, 482-527 (1963).
18. BURNSTOCK, G.,:
The autonomic neuromuscular junction.
Proc. 24th Int. Congr. Physiol. Sci. (Washington) 6, 7-8 (1968).
19. BURNSTOCK, G.,:
Purinergetic nerves and changes in their distribution during vertebrate evolution.
Dpt. of Anatomy, University College London, Gower St. London, WC1E 6BT, England, 7th Int. Cong. of Pharmacology, Paris (1978).
20. CASTEELS, R., DROOGMANS, G.:
The relation between the membrane potential and the ion distribution in smooth muscle cells.
In: Smooth Muscle (Eds. E. Bülbbring et al.) Edward Arnold, London, 70-99 (1970).

21. CASTEELS, R., HENDRICKX, H., VEREecken, R.:
Effects of catecholamines on the electrical and mechanical activity of the guinea-pig ureter.
Br. J. Pharmacol. 43, 429P (1971).
22. CONSTANTINOU, C.E.:
Renal pelvic pacemaker control of ureteral peristaltic rate.
Am. J. Physiol. 226, No. 6, 1413-1419 (1974).
23. CONSTANTINOU, C.E., NEUBARTH, J.L., MENSAH-DWUMAH, M.:
Frequency gradient in the autorhythmicity of the pyeloureteral pacemaker system.
Experientia 34/5, 614-615 (1978).
24. CONSTANTINOU, C.E.:
Urodynamics of the pyeloureteral system.
Prog. Clin. Biol. Res. 78, 389-392 (1981).
25. CONSTANTINOU, C.E., DJURHUUS, J.C.:
Pyeloureteral dynamics in the intact and chronicall obstructed multicalyceal kidney.
Am. J. Physiol. 241 (5), R398-R411 (1981).
26. CONSTANTINOU, C.E., YAMAGUCHI O.:
Multiple-coupled pacemaker system in renal pelvis of unicalyceal kidney.
Am. J. Physiol. 241, R412-R418 (1981).
27. CREED, K.E.:
Membrane properties of the smooth muscle membrane of the guinea-pig urinary bladder.
Pflügers Archiv 326, 115-126 (1971a).
28. CREED, K.E.:
Effects of ions and drugs on the smooth muscle cell membrane of the guinea-pig urinary bladder.
Pflügers Archiv 326, 127-141 (1971b).
29. CUTHBERT, A.W.:
The relation between response and the interval between stimuli of the isolated guinea-pig ureter.
J. Physiol. 180, 225-238 (1965).
30. DEETJEN, P., SILBERNAGL, S., GÜNTHER, R.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung eines pflanzlichen Präparates auf die Harnstrom-Dynamik.
In: Fortschritte der Urologie und Nephrologie, Vol. 9 (suppl.), Pathogenese und Klinik der Harnsteine V (Eds. G. Gasser and W. Vahlensieck), W. Steinkopff Verlag, Darmstadt, p. 304-308 (1977).

31. DEETJEN, P.:
Die Art der Diuresis unter dem Einfluß von Urol^R.
In: Fortschritte der Urologie und Nephrologie, Vol. 14
(suppl.), Pathogenese und Klinik der Harnsteine VII
(Eds. G. Gasser und W. Vahlensieck), W. Steinkopff
Verlag, Darmstadt, p. 8-12 (1979a).
32. DEETJEN, P.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Behandlung
der Harnsäure durch die Niere unter dem Einfluß von
Urol^R.
In: Fortschritte der Urologie und Nephrologie, Vol. 14
(suppl.), Pathogenese und Klinik der Harnsteine VII
(Eds. G. Gasser und W. Vahlensieck), W. Steinkopff
Verlag, Darmstadt, p. 45-50 (1979b).
33. DEL TACCA M., LECCHINI, S., STACCHINI, B., TONINI, M.,
FRIGO, G.M., MAZZANTI, L., CREMA, A.:
Pharmacological studies of the rabbit and human renal
pelvis.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 285, 209-222
(1974).
34. DEL TACCA M.:
Acetylcholine content of and release from isolated
pelviureteral tract.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 302, 293-297
(1978).
35. DEL TACCA M., CONSTANTINOU, C.E., BERNARDINI, C.:
The effects on drugs on pacemaker regions of isolated
rabbit renal pelvis.
Europ. J. Pharmacol. 71, 43-51 (1981).
36. DIXON, J.S., GOSLING, J.A.:
The musculature of the human renal calices, pelvis and
upper ureter.
J. Anat. 135 (Pt1), 129-137 (1982).
37. EIGLER, J.:
Harnwegsinfekte, Pyelonephritis und primär abakterielle
chronisch-interstitielle Nephropathien.
In: Klinische Pathophysiologie von W. Siegenthaler,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1026-1029 (1982).
38. ERNST, M.:
Die intrazellulär gemessene elektrische Spontanaktivi-
tät der isolierten Vena portae des Meerschweinchens:
Effekte von Inkubationsbedingungen und einigen mit den
Calcium-Ionen interferierenden Pharmaka.
Med. Diss, Univ. München (1982).
39. EULER, U.S. von, HEDQUIST, P.:
Inhibitory action of prostaglandins E₁ and E₂ on
the neuromuscular transmission in the guinea-pig vas
deferens.
Acta Physiol. Scand. 77, 510-512 (1969).

40. FLECKENSTEIN, A., GRÜN, G., TRITTHARD, H., BYON, Y.H.:
Uterusrelaxation durch hochaktive Ca-antagonistische
Hemmstoffe der elektromechanischen Kopplung wie Isoptin
(Verapamil, Iproveratril), Substanz D600 und Segotonin
(Prenylamin). Versuche am isolierten Uterus virgineller
Ratten.
Klin. Wochenschr. 49, 32-41 (1971).
41. FRICK, H., LEONHARDT, H., STARCK, D.:
Spezielle Anatomie II. Kopf, Hals, Eingeweide, Nerven-
system.
Thieme, Stuttgart, 420-426 (1978).
42. GABRISCH, K., ZWART, P.:
Krankheiten der Heimtiere.
Schlütersche Verlagsanstalt, Hannover, 27-43 (1984).
43. GEBHARDT, M.A.H.:
Erste vorläufige Ergebnisse einer Studie über die
litholytische Wirksamkeit von Urol^R auf Calcium-Oxa-
latsteine.
In: Fortschritte der Urologie und Nephrologie, Vol. 14
(suppl.), Pathogenese und Klinik der Harnsteine VII
(Eds. G. Gasser und W. Vahlensieck), W. Steinkopff
Verlag, Darmstadt, p. 34-40 (1979).
44. GILLESPIE, J.S.:
Spontaneous mechanical and electrical activity of in-
testinal smooth muscle cells and their response to sti-
mulation of the extrinsic parasympathetic nerves.
J. Physiol. 155, 32-33P (1961).
45. GOLENHOFEN, K., LAMMEL, E.:
Selective suppression of some components of spontaneous
activity in various types of smooth muscle by Iprovera-
tril (Verapamil).
Pflügers Archiv 331, 233-243 (1972a).
46. GOLENHOFEN, K., HANNAPPEL, J.:
Vergleichende Untersuchungen zur Ureterdynamik von Rat-
te, Meerschweinchen und Hund.
Pflügers Archiv 332, R77 (1972b).
47. GOLENHOFEN, K., HANNAPPEL, J.:
Normal spontaneous activity of the pyeloureteral system
in the guinea-pig.
Pflügers Archiv 341, 257-270 (1973).
48. GOLENHOFEN, K., HANNAPPEL, J.:
Electrical activity in different regions of the pyelo-
ureteral system in the guinea-pig.
Experientia 30, 33 (1974).

49. GOLENHOFEN, K.:
Die myogene Basis der glattmuskulären Motorik.
Klin. Wschr. 56, 211-224 (1978).
50. GOLENHOFEN, K.:
Grundlagen der Motorik: Quergestreifte und glatte Muskulatur.
In: Arbeitsbuch Physiologie. Band 3: Neurophysiologie
(Ed. J. Haase). 2. Aufl., Urban und Schwarzenberg,
München, Wien, Baltimore, 53-94 (1984).
51. GORMANNS, R.:
Zum Mechanismus der kardiovaskulären Effekte der Lokal-
anästhetika: Die intrazellulär gemessene elektrische
Aktivität der isolierten Vena portae des Meerschwein-
chens bei verschiedenen Inkubationsbedingungen und
unter Einwirkung von Lokalanästhetika.
Med. Diss., München (1983).
52. GOSLING, J.A., DIXON, J.S., HUMPHERSON, J.R.:
Functional anatomy of the urinary tract. An integrated
text and colour atlas.
Gower Medical Publ., London, New York (1983).
53. HANNAPPEL, J., GOLENHOFEN, K., von LOH, D.:
Elektrophysiologische Untersuchungen zur Spontanakti-
vität des isolierten Ureters vom Meerschweinchen.
Pflügers Archiv 319, R115 (1970).
54. HANNAPPEL, J., GOLENHOFEN, K.:
Comparative studies on normal ureteral peristalsis in
dogs, guinea-pigs and rats.
Pflügers Archiv 348, 65-76 (1974a).
55. HANNAPPEL, J., GOLENHOFEN, K.:
The effect of catecholamines on ureteral peristalsis in
different species (dog, guinea-pig, rat).
Pflügers Archiv 350, 55-68 (1974b).
56. HANNAPPEL, J., GOLENHOFEN, K., HOHNSBEIN, J., LUTZEYER,
W.:
Pacemaker process of ureteral peristalsis in multi-
calyceal kidneys.
Urol. Int. 37, 240-246 (1982).
57. HEDQUIST, P., EULER, U.S. von:
Prostaglandin-induced neurotransmission failure in the
field-stimulated isolated vas deferens.
Neuropharmacology 11, 177-187 (1972).
58. HÖLZL, J.:
Zu den akuten und chronischen motorischen Reaktionen
des M. Detrusor vesicae urinariae der Ratte nach akuter
lokaler Röntgenstrahlenexposition. Erfassung von Basal-
tonus, phasischer Aktivität sowie cholinерger und adre-
nerger Ansprechbarkeit.
Med. Diss., Univ. München (1986).

59. HOLDAAS, H., LANG ARD, O., EIDE, I., KIIL, F.:
Mechanism of renin release during renal nerve stimulation in dogs.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 41, 617-625 (1981).
60. HRYNCZUK, J.R., HALD, T., SØRENSEN, B.L.:
Electrophysiology of the ureter; an experimental animal model.
Scand. J. Urol. Nephrol. 6, Suppl. 15, 105-112 (1972).
61. HÜTING, D.:
Einfluß von Umweltchemikalien (Quecksilberdichlorid und Cypermethrin) auf die spontane und elektroinduzierte kontraktile Aktivität der Harntraktpräparate des Menschen und des Meerschweinchens.
Med. Diss., München (1985).
62. HÜTING, D., MICHAÏLOV, M.CH., STAHLER, G., NEU, E., BORNHAUSEN, M.:
Influence of mercury on the contraction activity of isolated detrusor vesicae preparations (guinea-pig and human).
26. Frühjahrstagung der Dt. Pharmakol. Ges., Mainz, 11.-14.3.1986. Abstract: Naunyn-Schmiedeberg's Archives Pharmacol., suppl. to vol. 232, R 27.
63. JORDAN, B.:
Zur neuro-muskulären Übertragung bei Ductus deferens und Detrusor vesicae des Menschen und des Meerschweinchens. Biologischer Nachweis von Transmittern bei Ductus deferens und Detrusor vesicae.
Diplomarbeit Biologie, München (1982).
64. KAO, C.Y.:
Tetrodotoxin, saxitoxin and their significance in the study of excitation phenomena.
Pharmacol. Rev. 18, 997-1030 (1966).
65. KAO, C.Y.:
Pharmacology of tetrodotoxin and saxitoxin.
Fedn. Proc. 31, 1117-1123 (1972).
66. KEATINGE, W.R.:
Ionic requirements for arterial action potential.
J. Physiol. 144, 169-182 (1968).
67. KENCH, P.:
A morphometric study of the pelvi-ureteric junction and review of the pathogenesis of upper ureteric obstruction.
Pathology 14, 309-312 (1982).
68. KLEVMARK, B.:
Motility of the urinary bladder in cats during filling at physiological rates.
Scand. J. Urol. Nephrol. 14, 219-224 (1980).

69. KOBAYASHI, M., IRISAWA, H.:
Effect of sodium deficiency on the action potential of the smooth muscle of the ureter.
Am. J. Physiol. 206, 205-210 (1964).
70. KOBAYASHI, M.:
Effect of Na and Ca on the generation and conduction of excitation in the ureter.
Am. J. Physiol. 208, 715-719 (1965).
71. KOBAYASHI, M.:
Effect of calcium on the electrical activity in smooth muscle cells of cat ureter.
Am. J. Physiol. vol. 216, No. 5, 1279-1285 (1969).
72. KOCHEMASOVA, N. G., TARANENKO, V.M., SHUBA, M.F.:
Mechanism of modulating effect of histamine on the excitation and contraction of smooth muscles of the ureter.
Biull. Eksp. Biol. Med. 94 (9), 80-82 (1982).
73. KURIHARA, S., SAKAI, T.:
Relationship between effects of procaine and Ca on spontaneous electrical and mechanical activities of the smooth muscle cells of the guinea-pig urinary bladder.
Jap. J. Physiol. 26, 487-501 (1976).
74. KURIYAMA, H., OSA, T., TOIDA, N.:
Membrane properties of the smooth muscle of guinea-pig ureter.
J. Physiol. 191, 225-238 (1967).
75. KURIYAMA, H.:
Effect of ions and drugs on the electrical activity of smooth muscle.
In: Smooth Muscle (Eds. E. Bülbbring et al.) Edward Arnold, London, 366-394 (1970).
76. KURIYAMA, H., TOMITA, T.:
The action potential in the smooth muscle of the guinea-pig taenia coli and ureter studied by the double sucrose-gap method.
J. Gen. Physiol. 55, 147-162 (1970).
77. KUWAHARA, M.:
Action potential of isolated human ureter recorded with sucrose gap technique.
J. Urol. 129, 430-432 (1983).
78. LONGRIGG, N.:
In vitro studies on smooth muscle of the human renal pelvis.
Europ. J. Pharmacol. 34, 293-298 (1975).

79. LUGO, M., PETERSEN, R.O., ELFENBEIN, I.B., STEIN, B.S.,
DUKER, N.J.:
Nephrogenic metaplasia of the ureter.
Am. J. Clin. Pathol. 80, 92-97 (1983).
80. LUTZEYER, W.:
Anatomie und Topographie der Nieren und ableitenden
Harnwege.
In: Gynäkologische Urologie und Nephrologie. Urban und
Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 2-11 (1977)
81. LUTZEYER, W., MELCHIOR, H.:
Physiologie und Pathophysiologie der ableitenden Harn-
wege.
In: Gynäkologische Urologie und Nephrologie. Urban und
Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, p. 23-38 (1977)
82. LUTZEYER, W., HANNAPPEL, J.:
Physiologie des Harnleiters.
In: Urologie in Klinik und Praxis, Band 1, (Eds. R.
Höhenfellner, E.J. Zingg), Georg Thieme Verlag, Stutt-
gart., 40-45 (1982).
83. MARTIN, D., NEU, E., PRECHTER, I., TEMPEL, K.,
ZETTLER, F., MICHAILOV, M.CH.:
Electro-, thermo- and X-ray-induced reactions in isola-
ted human and guinea-pig pyeloureter and detrusor.
8th Intern. Biophysics Congr., GB-Bristol, 29.7.-4.8.
1984; Book of Abstracts, 283 (1984).
84. MEISSNER, H.:
Pharmako-physiologische Untersuchungen intraoperativ
entnommener aa. und vv. uterinae et ovaricae. - Ein Mo-
dell zur experimentellen Gynäkologie.
Med. Diss., München (1983).
85. MICHAILOV, M.CH., FELIX, W., WELSCHER, U.E.:
Action of buphenin on the spontaneous mechanical acti-
vity and on the responses to adrenaline, ACH and K⁺
in the isolated rat portal vein preparation.
Réunion Commune de la Dt. Pharmakologische Gesellschaft
et de l'Association Française des Pharmacologues,
Paris, 25-27.9.1972; J. de Pharmacologie, t. 3, C 19
(1972).
86. MICHAILOV, M.CH., KÜMPER, H.-J., WELSCHER, U.E.:
The action of certain drugs on the immediate contrac-
tile response of isolated guinea-pig detrusor muscle to
X-irradiation.
Strahlentherapie 147, 3, 290-297 (1974).
87. MICHAILOV, M.CH., FELIX, W.:
Effects of some β -sympathomimetics on isolated strips
of guinea-pig urinary bladder.
6th Intern. Congr. Pharmacol., Helsinki, Finnland,
20.-25.7.75. Abstract: Sanoma print (Ed.: Finish.
Pharm. Soc.), Helsinki, Finnland., 1819 (1975).

88. MICHAILOV, M.CH., ELSÄSSER, E., WELSCHER, U.E., WEISS, F.:
Die Beeinflussung der menschlichen Harnblase (Detrusor-muskelpreparat) durch tokolytische Substanzen.
In: Vorträge auf der VIII. Akad. Tag. deutschspr. Hochschullehrer in der Gynäkologie und Geburtshilfe (Ed.: H. Husslein), H. Egermann, Wien, 741-746 (1977).
89. MICHAILOV, M.CH., ELSÄSSER, E., WELSCHER, U.E.:
Immediate mechanical reactions of isolated human detrusor muscle on X-irradiation.
Strahlentherapie 155, Nr. 4, 284-286 (1979).
90. MICHAILOV, M.CH., HOHLBRUGGER, G., SCHNEIDER, W.:
Changes in the mechanical and electrical activity of detrusor muscle (human and guinea-pig) after cyclic nucleotides (cAMP, cGMP), Urol^R and other drugs.
Urological Research 8, 236-237 (1980).
91. MICHAILOV, M.CH., HOHLBRUGGER, G.:
Effects of Urol^R on isolated neuromuscular preparations of guinea-pig and rat urogenital tracts (ureter, detrusor vesicae and vas deferens).
Urol. Int. 36, 225-234 (1981).
92. MICHAILOV, M.CH., HOHLBRUGGER, G., ELSÄSSER, E., PRECHTER, I.:
Die Beeinflussung von isolierten neuro-glattmuskulären Präparaten aus den ableitenden Harnwegen des Menschen und des Meerschweinchens durch das Phytopharmakon Urol^R.
In: Fortschritte der Urologie und Nephrologie, Vol. 20 (suppl.), Pathogenese und Klinik der Harnsteine IX (Eds. G. Grasser, W. Vahlensieck), W. Steinkopff Verlag Darmstadt, 400-405 (1982).
93. MICHAILOV, M.CH., GRINDLER-GREIMEL, H.W., WELSCHER, U.E., (NEU, E.):
Zur Pharmakophysiologie isolierter neuro-glattmuskulärer Präparate aus Pyeloureter und Detrusor vesicae von Mensch und Meerschweinchen.
Beitr. Urol., vol. 3, 188-201 (Karger, Basel 1983a).
94. MICHAILOV, M.CH., MURRAY, A.B., ZETTLER, F., GRINDLER-GREIMEL, H.W.:
Differences in the physiological response and ultra-structure of human and guinea-pig vas deferens. Effects of prostaglandins, irradiation and temperature.
Urol. Int. Vol. 38, No. 4, 234-242 (1983b).
95. MICHAILOV, M.CH., BAUER, H.W., NEU, E., SCHMIEDT, E.:
Zur Elektrostimulierbarkeit isolierter Pyeloureterpräparate von Menschen und Meerschweinchen.
7. Symposium für experimentelle Urologie, Tübingen, 6.-8. April 1984; Book of Abstracts, 87 (1984a).

96. MICHAILOV, M.CH., MARTIN, D., GRINDLER-GREIMEL, H.,
PETTER, A., RATTEL, B.:
On the ionic regulation of the electrical and mechanical activities in human and guinea-pig ureter.
8th Intern. Biophysics Congr., GB-Bristol 29.7.-4.8.
1984; Book of Abstracts, 285 (1984b).
97. MICHAILOV, M.CH., NEU, E., ZETTLER, F., JORDAN, B.,
MARTIN, D.:
Hormonal receptors and liberation of physiological active factors after electrical nerve stimulation in human and guinea-pig vas deferens.
1984 Regional Meeting of the Int. Un. of Physiol. Sci., Jerusalem, 26.-31. Aug. 1984; Book of Abstracts, 285 (1984c).
98. MICHAILOV, M.CH., DAHLHEIM, H., WERNER, G., NEU, E.,
MARTIN, D.:
Rhythmic activity of isolated human renal and uterine vessels and rat aorta in response to hormones.
60. Tagung d. Dt. Physiol. Gesellschaft, Dortmund, 2.-5. Okt. 1984; Abstract: Europ. J. Physiol. 402 suppl. R 15 (1984d).
99. MICHAILOV, M.CH., NEU, E., TEMPEL, K., HÜTING, D.,
GREINER, V., MALDACKER, J.:
Differenzen in der Wirksamkeit von Hormonen, Arzneimitteln und Umweltstoffen bei isolierten Organpräparaten aus menschlichem und tierischem Material.
5. Internationaler Kongreß der Ärzte in der Pharmazeutischen Industrie, München, 14.-17. Okt. 1984; Book of Abstracts, 26 (1984e).
100. MICHAILOV, M.CH., HOHLBRUGGER, G., ELSÄSSER, E.,
BUCHGEHER, M.:
Vergleichende pharmakologische Studien an isolierten Präparaten des menschlichen Ureters.
Fortschr. Urol. Nephrol. 22, 424-427 (1984f).
101. MICHAILOV, M.CH., ELSÄSSER, E., SEIERMANN, B.,
HOHLBRUGGER, G., NEU, E., PRECHTER, I.:
Die motorische Reaktion isolierter Präparate des menschlichen Detrusor vesicae nach elektrischer Neurostimulation und ihre pharmakologische Beeinflussung.
In: Experimentelle Urologie (Ed.: R. Harzmann), Karger, Basel, 93-103 (1985).
102. MITOLO-CHIEPPA, D., CAGNAZZO, F.:
Sympathetic mediation of induced and spontaneous activity of the pelvis-ureter in vitro.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 55 (8), 740-745 (1979).

103. MITOLO-CHIEPPA, D., CONTE CAMERINO, D., CAGNAZZO, F.,
MEGNA, G.F. LOGRANO, M.D.:
Effects of dantrolene sodium on the contractile proper-
ties of isolated guinea-pig pyeloureter.
Pharmacol. Res. Commun. 14 (9), 807-814 (1982).
104. MORITA, T., ISHIZUKA, G., TSUCHIDA, M., HARADA, T.:
Pacemaker in the control of pyeloureteral peristalsis
in pigs - direct observation and electromyographic
studies.
Nippon Heikatsukin Gakkai Zasshi 14 (4), 286-287 (1978).
105. MORITA, T., ISHIZUKA, G., TSUCHIDA, M.:
Initiation and propagation of stimulus from the renal
pelvic pacemaker in pig kidney.
Invest. Urol. 19 (3), 157-160 (1981).
106. MORITA, T.:
The effects of adrenergic drugs upon the renal pelvic
pacemaker controlling the ureteral peristalsis.
Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 73 (6), 701-711 (1982a).
107. MORITA, T., KONDO, S., EBINA, K., TSUCHIDA, S.:
Pacemaker activities of uretero-caliceal peristalsis
studied by simultaneous recording in vivo and in vitro
uretero-caliceal electromyography in dogs.
Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 73 (10), 1289-1295
(1982b).
108. MORITA, T., ISHIZUKA, G., SUZUKI, T., KONDO, S.,
TSUCHIDA, S.:
Conduction velocity in various regions of the renal
pelvis and ureter.
Tohoku J. Exp. Med. 141 (2), 245-246 (1983a).
109. MORITA, T., TSUCHIDA, S.:
Roles of adrenergic drugs in the renal pelvic pacemaker
control of ureteral peristalsis.
Urol. Int. 38 (5), 285-292 (1983b).
110. MORITA, T., KONDO, S., SUZUKI, T.:
In vivo recording of renal pelvic pacemaker potential.
Urol. Int. 39, 16-20 (1984).
111. MORTENSEN, J., BISBALLE, S., JØRGENSEN, TM., T AGEN
J-JENSEN, F., DJURHHUS, J.C.:
The normal pressure-flow relationship of pyeloureter in
the pig
Urol. Int. 37, 68-72 (1982).
112. NAHARASHI, T.:
Mechanism of action of tetrodotoxin and saxitoxin on
excitable membranes.
Fedn. Proc. 31, 1124-1132 (1972).

113. NEU, E., MICHAILOV, M.CH., BAUER, H.W., MURRAY, A., SCHMIEDT, E.:
Pharmacophysiological properties of isolated human pyeloureter preparations.
IUPHAR 9th Int. Congr. Pharmacol., London, 29.7.- 3.8. 1984; Book of Abstracts, 1672 (1984a).
114. NEU, E., MARTIN, D., PETTER, A., RATTEL, B., MURRAY, A.B., MICHAILOV, M.CH.:
The spontaneous mechanical and electrical activity of isolated guinea-pig and human pyeloureter preparations.
60. Tagung d. Dt. Physiol. Gesellschaft, Dortmund, 2.-5. Okt. 1984; Abstract: Europ. J. Physiol. 402, suppl. R 48 (1984b).
115. NEU, E., MICHAILOV, M.CH., BAUER, H.-W., KOLB, H.-J., BIENIEK, D., GEBEFÜGI, I.:
The influence of ions, cytostatics, and chemicals on the rhythmogenesis of human and guinea-pig pyeloureter.
XXX. Congr. of Intern. Union of Physiol. Sci., Vancouver, Canada, 13.-19.7.1986; Abstract: Proc. Int. Un. Physiol. Sci. 16 (1986).
116. NICKEL, R., SCHUMMER, A., SEIFERLE, E.:
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Bd. II: Eingeweide.
Paul Parey, Berlin-Hamburg, 291 (1979).
117. NOMOMURA, Y., HOTTA, Y., OHASHI, H.:
Tetrodotoxin and manganese ions: Effects on electrical activity and tension in taenia coli of guinea-pig.
Science, 152, 97-99 (1966).
118. NOTLEY, R.G.:
Electron microscpic observation on human ureteric structure.
In: Lutzeyer, Melchior. Urodynamics. Upper and lower urinary tract. Springer, Berlin, 85-89 (1973).
119. OSHIMA, K.:
Effects of various osmotic solutions on membrane properties of smooth muscle cells of the guinea-pig ureter.
Investigative Urology, Vol. 19, No. 2, 79-84 (1981).
120. PHILIPP, K.:
Die Erfassung und medikamentöse Beeinflussung der Ureterenmotilität.
Fortschr. Med. 101, 1621-1625 (1983).
121. PRECHTER, I., MARTIN, D., MICHAILOV, M.CH., NEU, E., BORNHAUSEN, M.:
Radiosensitivity of neuro-smooth-muscular preparations is changed by drugs.
Asian Congr. of Pharmacology, New Delhi, 15.-19. Jan., Abstract: Indian J. Pharmacol., Vol. 17, suppl. 1, O-141 (1985).

122. RACHL, R.:
Vergleichende pharmako-physiologische Untersuchungen einiger Prostaglandineffekte am Ductus deferens vom Menschen, vom Meerschweinchen, von der Ratte und vom Hahn.
Diplomarbeit Biologie, München (1979).
123. RATTEL, B.:
Zur spontanen elektrischen und mechanischen Aktivität des Ureters von Meerschweinchen: Einfluß von Ionen, Pharmaka und Inkubationsbedingungen.
Med. Diss., München (1985).
124. RATTEL, B., GRINDLER-GREIMEL, H., WELSCHER, U., HÜTING, D., MICHAILOV, M.CH.:
Pharmacological influences on the electrical and mechanical activities of the pyeloureter.
Asian Congr. of Pharmacology, New Delhi, 15.-19. Jan. (1985).
125. REIMNITZ, J., SHUGART-REIMNITZ, C., TUNG, H., CONSTANTINOU, C.E.:
Total $[Na^+]$ and $[K^+]$ gradient in the pyeloureter.
Urol. Int. 36, 235-244 (1981).
126. RIEMER, J., MAYER, C.-J., ULBRECHT, G.:
Determination of membrane potential in smooth muscle cells using microelectrodes with reduced tip potential.
Pflüger's Arch. 349, 267-275 (1975).
127. RIZZO, M., FAUSSONE PELLEGRINI, M.S., ARBI RICARDI, R., PONCHIETTI, R.:
Ultrastructure of the urinary tract muscle coat in man. Calices, renal pelvis, pelvi-ureteric junction and ureter.
Eur. Urol. 7 (3), 171-177 (1981a).
128. RIZZO, M., FAUSSONE PELLEGRINI, M.S., PONCHIETTI, R.:
Ultrastructural aspects of the pathology of the pyeloureteral junction.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 57 (5), 568-574 (1981b).
129. ROZA, A., BERMAN, L.B.:
The pathophysiology of barium: hypokalemic and cardiovascular effects.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 177, 433-439 (1977).
130. SARIA, A., LUNDBERG, J.M., HUA, X., LEMBECK, F.:
Capsaicin-induced substance P release and sensory control of vascular permeability in the guinea-pig ureter.
Neurosci. Lett. 41 (1-2), 167-172 (1983).

131. SCHÄTZLE, R.:
Wirkung von sympathomimetischen Aminen auf die mechanische Reaktion isolierter Glattmuskelpräparate (Vesica urinaria und Ductus deferens) des Meerschweinchens nach elektrischem Reiz.
Med. Diss., Univ. München (1975).
132. SCHIANTARELLI, P., MURMANN, W.:
Antispasmodic activity of rociverine on the smooth musculature of the urinary tract. Comparative in vitro study.
Arzneimittelforsch. 30 (7), 1102-1109 (1980).
133. SCHIFFTER, R.:
Niere und Harnwege. In: Neurologie des vegetativen Systems, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 81-100 (1985).
134. SCHULMAN, C.:
Ultrastructural evidence for adrenergic and cholinergic innervation of the human ureter.
J. Urol. 113, 765 (1975).
135. SCHULTZ, G., HARDMANN, J.G., SUTHERLAND, E.W.:
Cyclic nucleotides and smooth muscle function in Asthma II.
In: Pathology immunopharmacology and treatment (Eds. K.F. Austen, L.M. Lichtenstein) Academic Press, New York, London, 23-137 (1973).
136. SEIERMANN, B.:
Zur allgemeinen Pharmakophysiologie des menschlichen Detrusor vesicae.
Med. Diss., München (1983).
137. SHUBA, M.F.:
Mechanism of action of catecholamines and histamine on smooth muscle cells of guinea-pig ureter.
J. Physiol. 245, 88P-89P (1975).
138. SHUBA, M.F.:
The effect of sodium-free and potassium-free solutions, ionic current inhibitors and ouabain on electrophysiological properties of smooth muscle of guinea-pig ureter.
J. Physiol. 264, 837-851 (1977a).
139. SHUBA, M.F.:
The mechanism of the excitatory action of catecholamines and histamine on smooth muscle of guinea-pig ureter.
J. Physiol. 264, 853-864 (1977b).

140. SHUBA, M.F.:
Smooth muscle of the ureter: the nature of excitation and the mechanisms of action of catecholamines and histamine.
In: Smooth Muscle (Eds. E. Bülbring et al.) Edward Arnold, London, 377-384 (1981).
141. SHUGART-REIMNITZ, C., CONSTANTINOU, C.E.:
Gradient of total $[Ca^{++}]$ in the renal pelvis.
Urol. Int. 36, 256-264 (1981).
142. SOMLYO, A.V., SOMLYO, A.P.:
Electromechanical and pharmacomechanical coupling in vascular smooth muscle.
J. Pharmacol. and Exp. Ther., Vol. 159, No. 1, 129-145 (1968).
143. SØRENSEN, S.S., HUSTED, S.E., NISSEN, T., DJURHUUS, J.C.:
Topographic variations in alpha-adrenergic and cholinergic response in the pig renal pelvis.
Urol. Int. 38, 271-274 (1983).
144. STÖBER, U.:
Entwicklung von Pyonephrose und Urosepsis.
Urol. Int. 38, 44-50 (1983).
145. TINDALL, A.R.:
Preliminary observations on the mechanical and electrical activity of the rat ureter.
J. Physiol. 223, 633-647 (1972).
146. TISHKIN, S.M., BA'IDAN, L.V.:
Histamine action on the ionic currents in the smooth muscle cells of guinea-pig ureter.
Fiziol. Zh. 29 (1), 23-28 (1983).
147. TONINI, M., LECCHINI, S., FRIGO, G., CREMA, A.:
Action of tetrodotoxin on spontaneous electrical activity of some smooth muscle preparations.
Europ. J. Pharmacol. 29, 236-240 (1974).
148. TOWART, R., SCHRAMM, M.:
Recent advances in the pharmacology of the calcium channel.
TIPS, Vol. 4, Nr. 3, 111-113 (1984).
149. TSUCHIDA, S., MORITA, T., HARADA, T., KIMURA, Y.:
Initiation and propagation of canine renal pelvic peristalsis.
Urol. Int. 36 (5), 307-314 (1981).
150. TUCAK, A., NOVAK, R., JADRO-SANTEL, D., GR'CEVI'C, N.:
Fibromuscular tissue complex in the pyeloureteral segment as a cause of idiopathic hydronephrosis.
Acta Med. Iugosl. 37, 295-305 (1983).

151. UEDA, S., IKEGAMI, K., YONEMURA, K., SAKANASHI, M.:
A possible mechanism involved in generation of automaticity of isolated human renal artery.
Arch. Int. Pharmacodyn. 256, 204-211 (1982).
152. UVELIUS, B., SIGURDSSON, B., JOHANSSON, B.:
Strontium and barium as substitutes for calcium on electrical and mechanical activity in rat portal vein.
Blood Vessels 11, 245-259 (1974).
153. WERNER, G.S.:
Zu den physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften von isolierten menschlichen aa. et vv. renales im Vergleich zu tierischen Gefäßpräparaten. Ein Beitrag zur experimentellen Urologie.
Med. Diss., München (1985).
154. WESTENDORF, J.:
Pharmakologische Bewertung von Urol^R, eine erste Mitteilung.
In: Fortschritte der Urologie und Nephrologie, Vol. 14 (suppl.), Pathogenese und Klinik der Harnsteine VII (Eds. G. Gasser und W. Vahlensieck), W. Steinkopff Verlag, Darmstadt, p. 13-18 (1979).
155. WOOSTER, M.J.:
Effects of PG E₁ on dog ureter in vitro.
J. Physiol. 213, 51P-53P (1970).
156. YOSHIDA, S.:
Effects of field stimulation on submucosal plexus in the isolated guinea-pig ureter.
Jpn. J. Physiol. 31 (3), 439-443 (1981).
157. ZAWALINSKY, V.C., CONSTANTINOU, C.E., BURNSTOCK, G.:
Ureteral pacemaker potentials recorded with the sucrose gap technique.
Experientia 31, 931-933 (1975).
158. ZEBUHR, L.:
Die Wirkung einiger arylalkylierter sympathomimetischer Amine auf die spontane mechanische Aktivität von Vesica urinaria des Meerschweinchens.
Med. Diss., Univ. München (1975).
159. ZIEMER, H.:
Ergebnisse klinischer Untersuchungen über die therapeutische Wirksamkeit von Urol^R bei der medikamentösen Harnsteinaustreibung.
In: Fortschritte der Urologie und Nephrologie, Vol. 14 (suppl.), Pathogenese und Klinik der Harnsteine VII (Eds. G. Gasser und W. Vahlensieck), W. Steinkopff Verlag, Darmstadt, p. 1-7 (1979).

Lebenslauf

- Eva Neu geb. am 19.04.1954 in München als erstes Kind des Dipl.-Ing. (FH) Oskar Neu und seiner Ehefrau Maria Neu, geb. Haselmayr
- Schulbildung: 1960 bis 1964 Besuch der Volksschule in München und Garmisch-Partenkirchen
1964 bis 1973 Sozialwissenschaftliches Gymnasium der Armen Schulschwestern in Garmisch-Partenkirchen
In den Schulferien Aushilfe im Krankenpflegedienst im Kreiskrankenhaus Garmisch-Partenkirchen
Schwesternhelferkurs: 1971
Abitur: 08.06.1973
- Berufsausbildung: 1973 bis 1975 Ausbildung zur Ingenieurassistentin der Fachrichtung Nachrichtentechnik an der Schule für technische Assistenzberufe der Firma Siemens AG in München
- Arbeit: 1975 bis 1978 Tätigkeit als Ingenieurassistentin in München bei der Firma Siemens AG
U.a. Entwicklung von Simulationsprogrammen und Untersuchung des Fernsprechkreisstromflusses in Vermittlungsnetzen
Programmiererfahrung in den Sprachen: FORTRAN, BASIC, SIAS, ASSEMBLER
- Medizinstudium: Ludwig Maximilians-Universität München
Vorklinisches Studium: SS 1978 bis SS 1980
Physikum: 26.08.1980
Klinisches Studium: WS 1980/81 bis SS 1985
Staatsexamen Medizin: 08.11.1985
Approbation: 12.12.1985
- Promotionsarbeit: 1982-1985
- Wissenschaftliche Arbeit: seit 1972 bis heute freie wissenschaftliche Mitarbeiterin, z.T. als Werkstudentin angestellt, im Institut für Biologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung München-Neuherberg
- Wissenschaftliche Beiträge:
Erste Autorschaft bei 3 Kongreßvorträgen sowie Koautorschaft bei wissenschaftlichen Mitteilungen und Kongreßvorträgen auf dem Gebiet der experimentellen (11 Beteiligungen) und psychosomatischen Medizin (6 Beteiligungen)

